

**BEZIEHUNGEN ZWISCHEN
WIRKUNGEN UND PLASMASPIEGEL VON CLOZAPIN**

Hans Bräu

1478

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. H. Hippus

BEZIEHUNGEN ZWISCHEN

WIRKUNGEN UND PLASMASPIEGEL VON CLOZAPIN



I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans Bräu

aus

München

1977



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Matussek

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.02. 1978

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen wurden auf Anregung und unter Leitung von Herrn Dr. M. Ackenheil, wiss. Ass., in der Zeit von November 1974 bis August 1975 in der Abteilung für Neurochemie der Psychiatrischen Klinik der Universität München durchgeführt. (Vorstand der Abteilung für Neurochemie: Prof. Dr. N. Matussek)

Herrn Dr. M. Ackenheil danke ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung bei Planung und Durchführung der Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr. N. Matussek danke ich für das Interesse an dieser Arbeit und hilfreiche Korrektur.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
PROBLEMSTELLUNG und ZIELSETZUNG	9
PATIENTEN und METHODEN	10
I. Patientenstichprobe	10
1. Diagnosen	10
2. Alter und Geschlecht	12
3. Vorbehandlung	12
4. Leber-, Nierenfunktion, hämatologische Parameter	12
5. Dauer der Studie	13
II. Dosierung	13
III. Untersuchungen	14
1. Blutentnahme	14
2. Bestimmung von Clozapin	14
3. Kontrolle von Blutdruck, Puls und Temperatur	15
4. Psychopathologischer Befund	15
5. Erfassung von Nebenwirkungen	18
6. Stehversuch nach SCHELLONG	18
7. Serum Dopamin-Beta-Hydroxylase unter Clozapintherapie	20
IV. Statistische Methoden	20
ERGEBNISSE	22
1. Plasmakonzentration von Clozapin	22
2. Das Verhältnis von Clozapin und seinen Metaboliten im Plasma	23
3. Zusammenhang von Plasmakonzentration und Dosis	25
4. Verlauf des psychopathologischen Befundes	26
5. Zusammenhang zwischen psychopathologischem Befund und Plasmaspiegel	29

6. Nebenwirkungen und Plasmaspiegel von Clozapin	32
6.1. Sedation	32
6.2. Orthostatische Dysregulation	34
6.3. Verhalten von systolischem und diastolischem Blutdruck	39
6.4. Pulsfrequenz während Clozapinbehandlung	40
6.5. Temperaturverlauf während Clozapinbehandlung	42
7. Dopamin-Beta-Hydroxylase im Serum unter Clozapinbehandlung	44
DISKUSSION	48
ZUSAMMENFASSUNG	62
LITERATURVERZEICHNIS	63
LEBENS LAUF	78

Einen revolutionären Durchbruch in der Behandlung von Geisteskrankheiten brachte die Entdeckung des Phenothiazinderivates Chlorpromazin, auf das französische Forscher nach dem 2. Weltkrieg bei der Suche nach neuen Antihistaminika stießen.

Es war bekannt, daß Phenothiazine als Anthelmintika, Antiseptika und Antihistaminika wirksam waren. Durch systematische Strukturveränderungen des Antihistaminikums Promethazin, das auch sedativ-hypnotische Wirkung besaß, stieß man schließlich auf ein Derivat mit geringer antihistaminischer, dagegen ausgeprägt sedativ-hypnotischer Wirkung: Chlorpromazin. (15)

Laborit und Hugonard führten es 1951 zur Erzeugung einer künstlichen Hypothermie in die Klinik ein. (56)

Hammon und Mitarb. berichteten 1952 über die Behandlung eines manischen Patienten mit Chlorpromazin, allerdings in Kombination mit anderen Pharmaka. (40)

Im gleichen Jahr zeigten Delay und Deniker, daß Chlorpromazin auch als Monosubstanz einen therapeutischen Effekt auf manische und schizophrene Psychosen ausübte. (29) Delay schlug als Gruppennamen für alle Chlorpromazin-ähnlich wirkenden Pharmaka den Terminus Neuroleptika vor.

Das Wirkspektrum dieser Pharmaka, charakterisiert durch den Begriff "antipsychotisch", reicht von der therapeutischen Beeinflussung von Wahnsymptomatik, Halluzinationen und psychomotorischer Erregtheit bis zum Abbau autistischer Symptome und einer günstigen Beeinflussung manischer Zustandsbilder. (9)

Auch Substanzen aus anderen Stoffklassen erwiesen sich als neuroleptisch wirksam. Das Rauwolfia-Alkaloid Reserpin wurde 1954 mit ähnlichem Indikationsbereich wie Chlorpromazin in die psychiatrische Therapie eingeführt (91), nachdem seine Wirksamkeit als Antihypertensivum bereits seit längerem bekannt war. 1958 wurde Haloperidol, ein weiteres potentes Neuroleptikum, entdeckt, Hauptvertreter der Neuroleptika aus der Gruppe der Butyrophenone. (46)

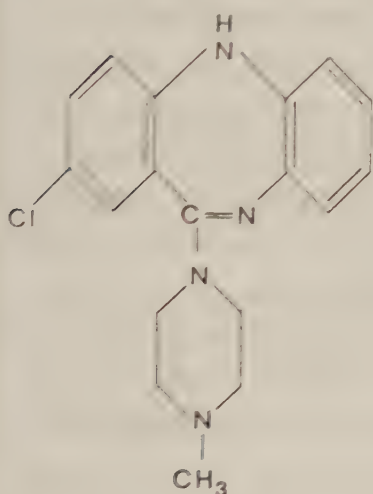
Strukturchemisch gehören die Phenothiazinderivate zur Gruppe der trizyklischen Neuroleptika. Sie bestehen aus einem Ring-system von drei nicht völlig in einer Ebene liegenden Sechsringen (Trizyklus) und einer Seitenkette mit basischen Substituenten. Es gibt trizyklische Neuroleptika mit einer aliphatischen, Piperidyl- oder Piperazinyl-Seitenkette. (15)(55)

Reserpin und andere Indolderivate stellen auch strukturchemisch eine eigene Gruppe dar, ebenso wie die Butyrophenone.

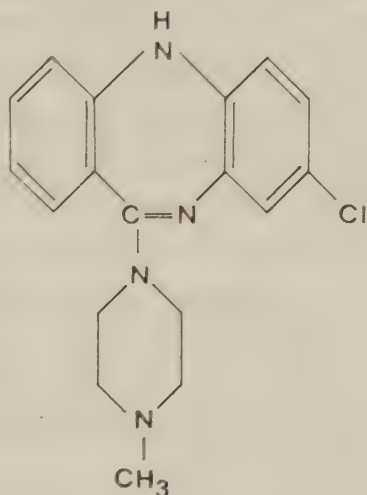
Die klinische Erfahrung zeigte, daß der antipsychotische Effekt der Neuroleptika, gleich welcher chemischen Substanzklasse sie angehörten, mit extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen gekoppelt war. (Frühdyskinesien, pharmakogenes Parkinsonoid, Akathisie, Spätdyskinesien) Dies führte dazu, daß als Neuroleptika nur Pharmaka bezeichnet wurden, die extrapyramidal-motorische Symptome hervorriefen. (9) H. Haase erhob das Vorhandensein geringgradiger extrapyramidaler Störungen - erkennbar an Schriftveränderungen - zum Kriterium antipsychotischer Wirksamkeit.

Das in den frühen sechziger Jahren entwickelte Pharmakon Clozapin (chemische Formel: 8-Chlor-11-(4-Methyl-1-Piperazinyl)

-5 H-dibenzo-[b,e] [1,4]-diazepin; Bezeichnung der Prüfsubstanz HF 1284, zwar zur Revision der Vorstellung einer gegenseitigen Bedingtheit von antipsychotischer Wirksamkeit und extrapyramidal-motorischer Nebenwirkung. (87)



HF- 2046



Clozapin

Abb. 1: Strukturformel von Clozapin und der isomeren Substanz HF 2046

Chemisch der Gruppe der trizyklischen Neuroleptika verwandt,- bei Clozapin wird der Zentralring aus sieben Atomen gebildet,- hat es ein klinisches Wirkungsbild, das dem eines herkömmlichen Neuroleptikum entspricht (7, 17, 37, 60), ohne jedoch extrapyramidale Nebenwirkungen hervorzurufen. (17, 37) Das pharmakologische Verhalten im Tierversuch ist ein anderes, als das der

anderen Neuroleptika; eine differierende biochemische Wirkungsweise wird diskutiert.

Clozapin verhält sich in tierpharmakologischen Tests anders als die anderen bekannten Neuroleptika. Weder hemmt es das durch Apomorphin verursachte zwanghafte Nagen von Ratten, noch besitzt es kataleptogene Wirkung, d. h. es führt nicht zum völligen Fehlen von Spontanbewegungen bei gleichzeitig erhöhtem Muskeltonus. Eine Hemmung des bedingten Fluchtreflexes tritt erst bei hohen, die Motorik beeinflussenden Dosen auf. (88) Auf klinischer Ebene entspricht dem Fehlen einer kataleptogenen Wirkung das Fehlen extrapyramidalen Nebenwirkungen. (87)

Interessant ist, daß die zu Clozapin isomere Substanz HF 2046 (Abb. 1), bei der sich das Chloratom in Position 8 statt in Position 2 befindet, sich pharmakologisch wie die herkömmlichen Neuroleptika verhält.

Clozapin ist stark zentral anticholinerg wirksam. Eine elektrographische Weckreaktion, wie sie nach elektrischer Reizung der mesenzephalen Retikularis, oder nach i. v. Injektion der Cholinergika Arecholin und Nikotin beim Versuchstier beobachtet werden kann, wird durch Clozapin unterdrückt. (87)

Neben der zentralen ließ sich auch eine periphere anticholinerge Wirkung nachweisen, darstellbar an der Pupillenweite der Maus. Clozapin wirkt auf das zentrale adrenerge System hemmend (61), eine periphere α -adrenolytische Wirkung ist bekannt.

Hemmung der elektrographischen Weckreaktion, periphere und zentrale anticholinerge, periphere α -adrenolytische Wirkung sind bei Clozapin stärker ausgeprägt als bei den anderen Neuroleptika. (87)

Die durch die üblichen Neuroleptika hervorgerufene Katalepsie geht mit einer Steigerung der Erregbarkeit striärer Strukturen einher. Beim Versuchstier sind bei gesteigerter striärer Erregbarkeit sogenannte Kaudatusspindeln ableitbar. (88) (89) Clozapin führt ebenso wie andere Neuroleptika zum Auftreten solcher Potentiale. Es besteht der Widerspruch, daß Clozapin zwar keine Katalepsie im Tierversuch hervorruft, daß es aber, wie das Auftreten von Kaudatusspindeln im elektrophysiologischen Stimulationsversuch zeigt, zu einer gesteigerten Erregbarkeit striärer Strukturen führt.

Nach dem Stand heutiger Erkenntnisse ist die Wirkweise der Neuroleptika mit einem Eingriff in die dopaminerge Impulsübertragung verbunden. (64)(65) Während Reserpin zu einem Dopaminmangel führt, indem die präsynaptischen Speichergranula entleert werden und eine Wiederaufnahme der Amine in diese Organellen verhindert wird (53), wird bei Phenothiazinen und Butyrophenonen der postsynaptische Rezeptor blockiert. In der Folge kommt es über einen feed-back Mechanismus zu einer gesteigerten Dopaminsynthese und Umsatzsteigerung, meßbar am Anstieg des Abbauproduktes Homovanillinsäure (HVA). (86) Nachdem Dopamin seine physiologische Wirkung wegen Rezeptorblockade nicht entfalten kann, entsteht eine Situation, die dem substantiellen Dopamindefizit entspricht. Ein funktionelles oder substantielles Dopamindefizit in nigrostriären Strukturen führt klinisch zum Parkinsonsyndrom.

Als der blockierte Rezeptor wird einer neueren Hypothese zufolge ein Enzym betrachtet, das unter Dopamineinfluß zyklisches 3'-5'-Adenosinmonophosphat bildet, die sogenannte Dopamin-

sensitive Adenylatcyclase. (49)

Die Befunde bezüglich einer Beeinflussung des dopaminergen Systems durch Clozapin sind nicht einheitlich. Nach Bürki u. Mitarb. (20) kam es im Tierversuch nur zu einer gesteigerten Dopaminsynthese mit Zunahme des Dopamingehaltes im Corpus striatum, solange Clozapin in pharmakologischen Dosen verabreicht wurde. Bei hohen Dosen dagegen kam es zum Abfall des Dopamingehaltes und zum Anstieg der Homovanillinsäure (HVA) als Ausdruck des gesteigerten Dopaminumsatzes. D. h. in hohen Dosen verhielt sich Clozapin wie die übrigen Neuroleptika. Andere Autoren fanden im Tierversuch (3)(5) und in einer Studie mit schizophrenen Patienten (Liquoranalyse) nach Clozapinbehandlung eine gegenüber dem Ausgangswert erhöhte HVA. (1) Gewebanalysen der Tiergehirne ergaben nach Clozapin einen stärkeren HVA-Anstieg im limbischen System, als nach Verabreichung klassischer Neuroleptika. (3)(5) Aufbauend auf einer Hypothese, wonach limbisches System und Schizophrenie miteinander in Beziehung stehen (90), wird die Theorie vertreten, daß für die antipsychotische Wirkung die Beeinflussung des limbischen Systems maßgebend ist, während Dopamin-Rezeptor-Blockade im Striatum zu extrapyramidal-motorischen Störungen führt. (3)

Zur Erklärung der bei Clozapin fehlenden extrapyramidalen Nebenwirkungen wird auf dessen stark muskelrelaxierende Wirkung hingewiesen. Der unter Clozapintherapie häufig beobachtete gesteigerte Speichelfluß könnte dann als Restsymptom eines Parkinsonoids aufgefaßt werden. (7) Ein anderer Erklärungsversuch beruft sich auf die starke anticholinerge Wirkung von Clozapin. Im Clozapinmolekül wäre das sonst zur Verhinderung eines Parkinsonsyndromes bei Neuroleptikatherapie zusätzlich verordnete Anticholinergikum gleichsam mitenthalten, weshalb es nicht zum Auftreten von

Parkinsonismus kommt. (85) Clozapin führt zu einer Blockade von Noradrenalin-Rezeptoren retikulärer Neurone des Hirnstammes. (21) 3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenyl-Glykol (MHPG), ein Abbauprodukt des Noradrenalins, das den Umsatz dieses biogenen Amins im ZNS gut repräsentieren soll (50), wurde im Tierversuch nach einmaliger Clozapingabe erhöht (3)(50), nach chronischer Verabreichung dagegen erniedrigt gefunden. (3) 10 Tage lang mit Clozapin behandelte Schizophrene zeigten ebenfalls eine MHPG-Erniedrigung im Liquor. (1)

Unter Clozapin kommt es zu einer Erniedrigung der Aktivität des Enzymes Dopamin-Beta-Hydroxylase im Serum. Falls die Serum-DBH die Verhältnisse im ZNS widerspiegelt, wäre dies eine Erklärungsmöglichkeit für den Abfall von MHPG. (1)

Clozapin gilt als stark wirkendes Neuroleptikum mit guter antipsychotischer Wirksamkeit. (7)(17)(37)(60) Zu Anfang wirkt es stark sedierend, ähnlich Lävomepromazin. (8) Klinisch bekannte Nebenwirkungen sind: orthostatische Regulationsstörungen (7)(17), Tachykardie (37), Hypersalivation (7)(37), Störungen der Temperaturregulation, sowie humorale Veränderungen. (18)

Agranulozytosen kommen nach Angaben der Herstellerfirma mit einer Häufigkeit von 0,3 Promille vor. 1975 wurde in Finnland eine wesentlich höhere Frequenz von Agranulozytosefällen unter Clozapintherapie beobachtet. Die Gründe dafür sind noch nicht hinreichend bekannt. (36)(45)

Als weitere schwerwiegende Nebenwirkung kann besonders bei initial zu rascher Dosissteigerung ein Delir auftreten. (16)

Die Aufklärung der Zusammenhänge zwischen Plasmakonzentration und pharmakologischer Wirkung eines Arzneimittels

ist eine wesentliche Aufgabe klinischer Pharmakologie. Es werden u. U. weitere Kenntnisse über die Wirkweise dieses Arzneimittels gewonnen, d. h. man kommt damit dem Rezeptor einen Schritt näher. Eventuell gelingt die Aufdeckung genetisch determinierter Varianten der Pharmakonwirkung, bedingt durch ein genetisch festgelegtes Muster pharmakologisch wirksamer bzw. nicht wirksamer Metaboliten. (48) Die pharmakologische Wirkung bei Mensch und Tier wird besser vergleichbar, da sich gezeigt hat, daß Plasmaspiegel eine bessere Vergleichsgrundlage darstellen, als die verabreichte Dosis. (31)

Die Therapie schließlich wird eine rationale, d. h. es lassen sich Dosierungsschemata erarbeiten, bei denen sowohl ineffektive Unterdosierung wie Überdosierung mit den Folgen der Toxizität vermieden werden. (20)

Seit den Arbeiten von Marshall über Sulfonamide (1940) (63) und Shannon über Antimalariamittel (80) ist eine Reihe von Medikamenten bekannt, bei denen sich Zusammenhänge zwischen der Plasmakonzentration und der klinischen Wirksamkeit finden ließen. Bekannt sind die Zusammenhänge bei Chemotherapeutika (73), Digoxin (71), Diphenhydantoin (59), Antikoagulantien vom Cumarintyp (69).

Bei den Psychopharmaka sind diese Korrelationen erforscht für Lithium (77) und Antidepressiva, wie Imipramin (41)(93), Desimipramin (92), Amitriptylin (19) und Nortriptylin (10)(11)(22) (52), z. T. allerdings mit unterschiedlichen Ergebnissen.

Für die Neuroleptika liegen über die Beziehungen von Plasmaspiegel und klinischer Wirksamkeit wenige Untersuchungen vor. Das in dieser Hinsicht wohl am besten untersuchte Medikament ist das in Deutschland wenig gebräuchliche Chlorpromazin (25-27) (70)(72)(75). Weiterhin liegen Arbeiten vor über Fluphenazin-Decanoat (84), Perazin (39) und Thioridazin. Die Wirkung des letzteren wurde sowohl an depressiven (47) wie schizophrenen Patienten (51) untersucht.

Es lag nahe, das pharmakologisch und klinisch eine Sonderstellung einnehmende Clozapin ebenfalls einer solchen Prüfung zu unterziehen. Zielsetzung war, durch eine 30-tägige Studie, in der Patienten aus dem schizophrenen und schizoaffektiven Formenkreis behandelt wurden, folgende Fragen zu beantworten:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen Dosis, Alter, Geschlecht der Patienten und der Plasmakonzentration von Clozapin?
2. Läßt sich ein Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration von Clozapin und der Besserung der psychotischen Symptomatik aufzeigen?
3. Sind eventuelle Nebenwirkungen mit der Höhe der Plasmakonzentration von Clozapin korreliert?
4. Zeigt sich unter Clozapin eine Änderung der Aktivität der Serum Dopamin-Beta-Hydroxylase (DBH)?
5. Bestehen Zusammenhänge zur Clozapin-Konzentration im Plasma, der Besserung des psychopathologischen Befundes, bzw. den Nebenwirkungen?

I. Patientenstichprobe1. Diagnosen

32 Patienten (Tab. 2), die wegen einer akuten Psychose stationär in die Universitäts-Nervenklinik München aufgenommen werden mußten, wurden in die Studie einbezogen. Alle Patienten boten bei der Aufnahme eine floride paranoid-halluzinatorische Symptomatik. Die endgültigen Diagnosen in Anlehnung an die WHO (28) werden aus Tab. 1 ersichtlich.

Tab.1: Übersicht über die Diagnosen

Diagnose	ICD-Nr.	Männer	Frauen	Summe
Schizophrenie				
-Simplexform	295,0	2	-	2
-katatone	295,2	-	1	1
-paranoid-halluzinat.	295,3	7	5	12
Schizo-affektive Psychose	295,7	3	5	8
Manie	296,1	2	-	2
	296,3	1	-	1
Paranoia	297,0	-	1	1
	297,1	1	-	1
Akute paranoide Reaktion	298,1	-	1	1
	298,3	1	2	3
		17	15	32

Tab. 2: Klinische Daten der Patienten

Pat.	Alter (Jahre)	Geschl.	Diagnose ICD-Nr.	Erstmanif. vor:	Verlaufs- form	BZ ¹⁾	Ergebnis ²⁾
1)	25	m	295,3	3 J	intermitt.	30	23
2)	28	w	295,3	Wochen	Erstmanif.	30	9
3)	35	m	295,3	24 J	intermitt.	30	8
4)	49	m	295,3	8 J	intermitt.	30	19
5)	37	m	298,3	Tagen	Erstmanif.	30	10
6)	34	w	295,7	6 J	intermitt.	30	69
7)	57	w	295,3	1 J	intermitt.	15	33
8)	30	w	298,3	Tagen	Erstmanif.	20	13
9)	37	m	295,7	8 J	intermitt.	30	24
10)	27	m	295,0	4 J	chron.prog.	20	93
11)	55	m	297,1	2 J	intermitt.	30	18
12)	16	m	295,7	2 J	intermitt.	30	6
13)	39	w	295,7	6 J	intermitt.	30	6
14)	46	m	296,1	Wochen	Erstmanif.	20	48
15)	24	m	296,1	18 J	intermitt.	30	57
16)	30	m	296,3	5 J	intermitt.	20	10
17)	23	m	295,3	Tagen	Erstmanif.	20	4
18)	30	m	295,0	Wochen	Erstmanif.	6	56
19)	25	m	295,3	6 J	chron.prog.	30	54
20)	20	m	295,3	Wochen	Erstmanif.	30	17
21)	28	w	295,3	2 J	intermitt.	10	12
22)	33	w	295,7	17 J	intermitt.	20	17
23)	48	w	295,7	Wochen	Erstmanif.	10	17
24)	37	w	295,2	6 J	intermitt.	10	84
25)	42	w	297,0	3 J	intermitt.	20	11
26)	31	w	198,3	5 J	intermitt.	30	0
27)	53	w	295,3	2 J	intermitt.	20	6
28)	24	w	298,1	Tagen	Erstmanif.	30	14
29)	30	w	295,3	3 J	intermitt.	20	63
30)	21	m	295,3	Monate	Erstmanif.	30	10
31)	23	m	296,7	Wochen	Erstmanif.	10	38
32)	24	w	295,7	4 J	intermitt.	20	-

1) = Beobachtungszeitraum in Tagen

2) = Gesamt AMP-Score in % des Ausgangswertes am Ende des BZ

J = Jahre

2. Alter und Geschlecht

Von den 32 Patienten waren 17 Männer. Deren Durchschnittsalter betrug 30,8 Jahre. (Jüngster Patient 16 Jahre, ältester Patient 55 Jahre) Bei den 15 Frauen lag das Durchschnittsalter mit 35,9 Jahren etwas höher. (Jüngste Patientin 24 Jahre (2 x), älteste Patientin 57 Jahre) Dem höheren Durchschnittsalter der Frauen entspricht auch die etwas andere Diagnosenverteilung als bei den Männern. (Schizophrenien: Männer zu Frauen = 9 : 6; Schizo-affektive Psychose: Männer zu Frauen = 3 : 5)

3. Keine Vorbehandlung - zusätzliche Medikamente

Sämtliche Patienten waren seit mindestens drei Wochen vor der stationären Aufnahme ohne neuroleptische Medikation. Die Einnahme eventueller Beruhigungsmittel sollte mindestens 4 Tage zurückliegen. In der Klinik wurde eine medikamentöse Therapie außer Clozapin soweit es irgendwie möglich war strikt vermieden. Falls ein Schlafmittel nötig war, sollte wegen seiner raschen Elimination Chloralhydrat gegeben werden. (54)

Bei einem Patienten (Pat. 18) ließ sich wegen eines schweren Asthma bronchiale allerdings zeitweise eine zusätzliche Therapie in Form von β -Sympathomimetika und Theophyllin nicht vermeiden. Die Plasmaspiegel von Clozapin wurden zu diesem Zeitpunkt nicht in die Berechnung miteinbezogen.

4. Leber-, Nierenfunktion, hämatologische Parameter

Bezüglich Leber- und Nierenfunktion ergab das übliche Routine-Screening der Klinik (SGOT, SGPT, Gesamt-Bilirubin, Alkalische Phosphatase; Serum-Kreatinin, Serum-Harnstoff, Urinstatus) keine außerhalb des Normbereichs liegenden Werte.

Außer bei Patientin 21, bei der eine leichte hypochrome mikrozytäre Anämie vorlag, und bei Patientin 25, deren Leukozytenanzahl sich vorübergehend an der unteren Normgrenze bewegte ($4000/\text{mm}^3$), waren rotes und weißes Blutbild der Patienten der Norm entsprechend.

5. Dauer der Studie

Die Dauer der Studie betrug 30 Tage. Aus Gründen, die in Tab. 3 aufgeführt sind, ließ sich jedoch nicht vermeiden, daß bereits vorzeitig Patienten ausschieden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Patienten unter der Rubrik 'nicht therapeutische Gründe' durchaus auf das Medikament Clozapin ansprachen und auch über den Tag des Ausscheidens hinaus damit weiter behandelt wurden. Bei einem Patienten entwickelte sich am 2. Tag ein delirantes Syndrom. Der Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen, ist folglich auch in Tab. 2 nicht aufgeführt.

Tab. 3: Gründe für vorzeitiges Ausscheiden von Patienten aus der Studie

Ausscheiden nach dem	6. Tag	10. Tag	15. Tag	20. Tag
ungenügender therapeut. Effekt	-	3	-	3
Verlangen entlassen zu werden	1	-	-	-
nicht therapeutische Gründe	-	1	1	6

II. Dosierung

Aufgrund klinischer Erfordernisse war es unmöglich, alle Patienten mit der gleichen Dosis zu behandeln. Die Tagesdosis schwankte

interindividuell zwischen 100 mg und 875 mg. Intraindividuell konnte die Dosierung bei einigen Patienten konstant gehalten werden. Um eine Vergleichsgrundlage zu besitzen, wurde nicht der Plasmaspiegel (ng/ml), sondern der Wert

Plasmaspiegel (ng/ml)

Dosis (mg/kg)

mit der klinischen Besserung in Beziehung gesetzt. Die Gesamttagesdosis wurde in Tabletten (Leponex^R) zu 25 mg und 100 mg verabreicht. Sie wurde so unterteilt, daß 3 gleich große Tagesdosen und eine etwas höhere Abenddosis resultierten. Bei den Patienten 16 - 26 wurde die Erstdosis als i. m. Injektion verabreicht. (2 Amp. Leponex^R zu je 2 ml à 50 mg Clozapin in öliger Suspension.)

III. Untersuchungen

1. Blutentnahme

Innerhalb der 30-tägigen Untersuchungsperiode wurde an den Tagen 1, 3, 6, 10, 15, 20 und 30 jeweils v o r Einnahme der morgendlichen Dosis Venenblut abgenommen. Das Blut wurde heparinisiert und bei 2000 U/min. zentrifugiert. Die Plasmaproben wurden in Trockeneis zu den Laboratorien der SANDOZ-AG Basel transportiert, wo sie bei -20 °C gelagert wurden, bis sie zur Analyse kamen.

2. Bestimmung von Clozapin

Die Bestimmung von Clozapin erfolgte gaschromatographisch in den Laboratorien der SANDOZ-AG, Basel. (58)

Es wurde 1 ml Probe alkalisch eingestellt und zweimal mit Benzol ausgeschüttelt. Nach Zugabe von 10 µg Referenzsubstanz wurde die organische Phase eingedampft. Etwa ein Viertel des in

Methanol aufgenommenen Rückstandes wurde dann auf einer 3 % OV 17 Säule unter Verwendung eines stickstoffspezifischen Detektors analysiert.

Bei dieser Methode wurde der mögliche Metabolit Clozapin-N-Oxid nicht mitextrahiert. Von jeder Probe wurden 2 Bestimmungen durchgeführt. Für die Berechnung der unbekannten Konzentrationen wurden Bezugsproben mit 1 ml Humanplasma vorbereitet, denen 0,5 µg Clozapin zugesetzt wurde.

Bei einer Stichprobe von 5 Patienten wurden neben Clozapin auch die Metaboliten N-Desmethyl-Clozapin und Clozapin-N-Oxid im Plasma bestimmt.

3. Kontrolle von Blutdruck, Puls und Temperatur

Die Kontrolle von Blutdruck, Puls und Temperatur erfolgte morgens v o r der Blutentnahme. Die Blutdruckmessung wurde auskultatorisch nach der Methode von Riva-Rocci (33) durchgeführt. Die Temperatur wurde axillar mit einem handelsüblichen Quecksilberthermometer gemessen.

4. Psychopathologischer Befund

Der psychopathologische Befund wurde an den Untersuchungstagen 0,3, 6, 10, 15, 20, 30 auf dem Markierungsbeleg PSYCH III des AMP-Systems (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie, (6)) dokumentiert. Wegen des langen Zeitraumes, den die Studie lief, konnten nicht alle Patienten vom gleichen Psychiater befundet werden. Die einzelnen Patienten jedoch wurden, von ganz wenigen Ausnahmen abgesehen, stets vom gleichen Untersucher exploriert.

Die Auswertung erfolgte modifiziert nach Klein et al. (51) Die auf AMP dokumentierten Merkmale (Items) wurden entsprechend

ihrer Ausprägung gewichtet: "leicht ausgeprägt" = 1, "mittel ausgeprägt" = 2, "schwer ausgeprägt" = 3. Nicht beurteilbare, nicht vorhandene und fraglich vorhandene Merkmale wurden mit 0 bewertet. "Fraglich vorhanden" sollte wenn möglich vom Untersucher vermieden werden. Die Zahlen pro Merkmal wurden addiert und ergaben als Gesamtscore einen Überblick über den Umfang der Gesamtsymptomatik am jeweiligen Untersuchungstag. Um größere Differenziertheit in der Aussage zu erreichen, wurde der psychopathologische Befund aufgeschlüsselt nach den Syndromen: Manisches Syndrom, paranoid-halluzinatorisches Syndrom, depressives Syndrom. Dabei wurden jeweils für das entsprechende Syndrom charakteristische Items zusammengefaßt. Die Einteilung beruht auf Arbeiten zur Clusteranalyse von Baumann (13) und Mombour (67)(68) (Tab. 4)

Tab. 4: Für das manische, paranoid-halluzinatorische, depressive Syndrom charakteristische Items des AMP-Systems

Manisches Syndrom:	<u>Aufmerksamkeits-/Gedächtnisstörungen</u>
	-Auffassungsstörungen, -Konzentrationsstörungen, -Merkfähigkeitsstörungen, -Gedächtnisstörungen
	<u>Formale Denkstörungen</u>
	-umständlich, -beschleunigt, -ideenflüchtig
	<u>Wahn</u>
	-Wahneinfall/Wahngedanken, -Größenwahn
	<u>Verstimmungen/Gefühlsstörungen</u>
	-gehoben/euphorisch, -innerlich unruhig, -ekstatisch/verzückt, -gesteigertes Selbstwertgefühl
	<u>Psychomotorische Störungen</u>
	-antriebsgesteigert, -logorrhöisch

Paranoid-halluz.
Syndrom:

Wahn

-Wahnstimmung, -Wahnwahrnehmung, -Wahneinfall/Wahngedanken, -Wahndynamik, -systematisierter Wahn, -Größenwahn, -Beziehungswahn, -Beeinträchtigungs- und Verfolgungswahn

Sinnestäuschungen

-Stimmenhören, -optische Halluzinationen, -Körperhalluzinationen/Körperfühlstörungen, -Geruchs-/Geschmackshalluzinationen

Ich-/Persönlichkeitsstörungen

-Störungen der Ichidentität, -Gedankeneingebung, -sonstige Fremdbeeinflussungserlebnisse

Störungen des Trieb-/Sozialverhaltens

-Mangel an Krankheitseinsicht

Depressives Syndrom:

Verstimmungen und Gefühlsstörungen

-ratlos, -Störungen der Vitalgefühle, -deprimiert/traurig, -hoffnungslos/verzweifelt, -ängstlich, -innerlich unruhig, -Insuffizienzgefühl, -Schuldgefühl

Verlaufsbesonderheiten

-Abends besser

Störungen des Trieb-/Sozialverhaltens

-Krankheitsgefühl, -Suizidtendenzen

Der für den jeweiligen Untersuchungstag errechnete Gesamt- bzw. Syndromscore in Prozenten des Ausgangswertes (0. Tag) wurde mit dem korrigierten Plasmaspiegel korreliert.

5. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen in Form somatischer Beschwerden der Patienten wurden auf Markierungsbeleg PSYCH IV des AMP-Systems an den gleichen Tagen festgehalten, an denen auch der psychopathologische Befund erhoben wurde. Vorrangig interessierte, ob die Besserung der Schlafstörungen, der sedative Effekt und die Kreislaufbeeinflussung in einem Zusammenhang mit dem Plasmaspiegel standen. Es wurden die Merkmale: -Einschlafstörung, -Durchschlafstörung, -Verkürzung der Schlafdauer zur Gruppe der Schlafstörungen zusammengefaßt. Der sedative Effekt von Clozapin wurde erfaßt durch die Merkmale: -Einschlafneigung am Tage, -Müdigkeit; die Beeinflussung des Kreislaufs durch die Merkmale: -Schwindel, -Kollaps. Die Auswertung erfolgte nach dem oben ausgeführten Punktesystem, analog dem psychopathologischen Befund.

6. Stehversuch nach Schellong

Bei den Patienten 16 - 26 wurde an den Tagen 3, 6, 10, 15, 20 jeweils um 9.00^h morgens (2,5 Stunden nach Verabreichung der Morgendosis) der Stehversuch nach Schellong zur Überprüfung der orthostatischen Regulation ausgeführt. (76)

Nach 7 Minuten Ruhe im Liegen erfolgten 10 RR-Messungen im Liegen, im Abstand von 1 Minute. Gleichzeitig wurde der Puls gemessen. Die Blutdruckmessung erfolgte auskultatorisch jeweils am gleichen Arm nach der Methode von Riva-Rocci.

Der Patient stand dann auf; es wurden Blutdruck und Puls im Stehen in einminütigen Abständen bestimmt. Nach 10-minütigem Stehen, oder früher, wenn ein Patient kollaptisch wurde, legten sich die Patienten wieder nieder; es wurde nochmals in 1-minütigen Abständen 10 mal Blutdruck und Puls gemessen. Um das Kreis-

laufverhalten statistisch auswerten zu können, wurde ein Punktesystem in Schweregraden erarbeitet, mit dem das Verhalten der Parameter: -systolischer Druck, -diastolischer Druck, -Puls nach dem Aufstehen erfaßt wurde. Schwankungen der Werte wurden gemittelt; diese Mittelwerte wurden dann in Beziehung gesetzt zum entsprechenden Mittelwert während der Ruhelage vor dem Aufstehen. Dabei wurde noch als normal beurteilt:

- ein Abfall des systolischen Blutdruckes nach dem Aufstehen gegenüber dem Ruhewert bis 15 mm Hg
- Anstieg bis 10 mm Hg, bzw. Abfall von weniger als 10 mm Hg des diastolischen Blutdruckes
- ein Pulsanstieg bis zu 20/min.

Mußte der Stehversuch vorzeitig abgebrochen werden, so wurde dies mit der Höchstpunktzahl 9 bewertet.

Tab. 5: Schweregrade der orthostatischen Dysregulation aufgrund der Mittelwerte von systol./diastol. Blutdruck und Puls nach dem Aufstehen aus der Ruhelage

	Verhalten gegenüber Ruhemittelwert	Schweregrad
systol. Blutdruck:	Abfall ≤ 15 mm Hg	0
	16 - 25 mm Hg	1
	26 - 35 mm Hg	2
	> 35 mm Hg, Abbruch	3
diastol. Blutdruck:	Anstieg, Abfall < 10 mm Hg	0
	10 - 20 mm Hg	1
	> 20 mm Hg	2
	Abbruch	3
Puls:	Anstieg ≤ 20 /Min.	0
	21 - 30/Min.	1
	31 - 40/Min.	2
	> 40 /Min., Abbruch	3

7. Serum Dopamin-Beta-Hydroxylase (DBH)

Bei einem Teil der Patienten (Pat. 1-9, 11, 12, 28-30, 32) wurde die Aktivität des Enzyms Serum Dopamin-Beta-Hydroxylase an den Tagen 0, 3, 6, 10, 20, 30 nach einer im Neurochemischen Labor der Universitäts-Nervenklinik München entwickelten Methode bestimmt. (62)

Die Methode basiert auf der durch DBH katalysierten Umsetzung von C^{14} -Tyramin zu dessen β -hydroxyliertem Produkt C^{14} -Octopamin, und anschließender dünnschichtchromatographischer Auftrennung. Die relativen Mengen Tyramin und Octopamin werden mit Hilfe eines Radioaktivitäts-Scanners der Fa. Berthold bestimmt. Die DBH-Aktivität wird ausgedrückt in nMol Octopamin, die pro ml Serum und Stunde entstehen.

IV. Statistische Methoden

Die erhobenen Befunde wurden auf Band gespeichert und mit Hilfe des Rechners HEWLETT-PACKARD 9830 ausgewertet. Der Grad des Zusammenhanges zweier Variablen (Paaren von Beobachtungen), die am gleichen Element der Stichprobe erhoben wurden, konnte beim Vorliegen metrischer Daten durch den PEARSON-BRAVAIS'schen Korrelationskoeffizienten beschrieben werden, wenn der Zusammenhang zwischen beiden Variablen linear war und Normalverteilung vorlag. Zur Untersuchung einer Variablen an zwei Gruppen von Patienten, die sich durch ein Merkmal unterschieden (z. B. Geschlecht), wurde der t-Test für unabhängige Stichproben (ungepaarter t-Test) angewendet. Wurde eine Variable unter den Bedingungen A und B gemessen,

kam der t-Test für korrelierende Stichproben (gepaarter t-Test) zur Anwendung. Für kleine Stichproben mit schlecht nachzuweisender Normalverteilung erfolgte die Prüfung einer Variablen unter den Bedingungen A und B durch den Test nach WILCOXON. (63)

1. Plasmakonzentration von Clozapin

Wegen der klinisch notwendigen individuell unterschiedlichen Dosierung (Dosisschwankung z. B. am 10. Tag zwischen 100 und 600 mg/Tag) resultieren Clozapin-Plasmakonzentrationen, die in der Höhe zwischen den einzelnen Patienten stark differieren. Aber auch Patienten mit gleicher Dosierung weisen sehr unterschiedliche Plasmaspiegel auf. So wurden z. B. am 10. Behandlungstag bei vorausgegangener Dosierung von 150 mg Clozapin pro Tag Extremwerte von 13 ng/ml einerseits und 298 ng/ml andererseits gemessen. Tab. 6 zeigt die Mittelwerte der Plasmaspiegel an den Untersuchungstagen während des 30-tägigen Behandlungsverlaufs.

Tab. 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Clozapin-Plasmaspiegel an den einzelnen Untersuchungstagen während des 30-tägigen Behandlungsverlaufs

Tag	3	6	10	15	20	30
Plasmaspiegel (ng/ml)	210 ₊₂₄₇	247 ₊₃₄₀	222 ₊₁₈₉	306 ₊₂₅₆	310 ₊₂₆₅	278 ₊₂₅₃
korrigiert. Plasmasp. ng/ml:mg/kg	65 ₊₄₇	74 ₊₇₅	63 ₊₃₉	83 ₊₅₆	82 ₊₅₇	89 ₊₅₅
Anzahl n	21	25	29	23	23	13

Betrachtet man die einzelnen Plasmaspiegel von Patienten mit intraindividuell gleichbleibender Dosierung zwischen dem 3. und 20. Behandlungstag (Abb. 2), so zeigt sich nur bei Pat. 15 ein leichter Abfall zwischen 15. und 20. Tag, während die

Kurven der anderen Patienten ansteigend bzw. undulierend verlaufen.

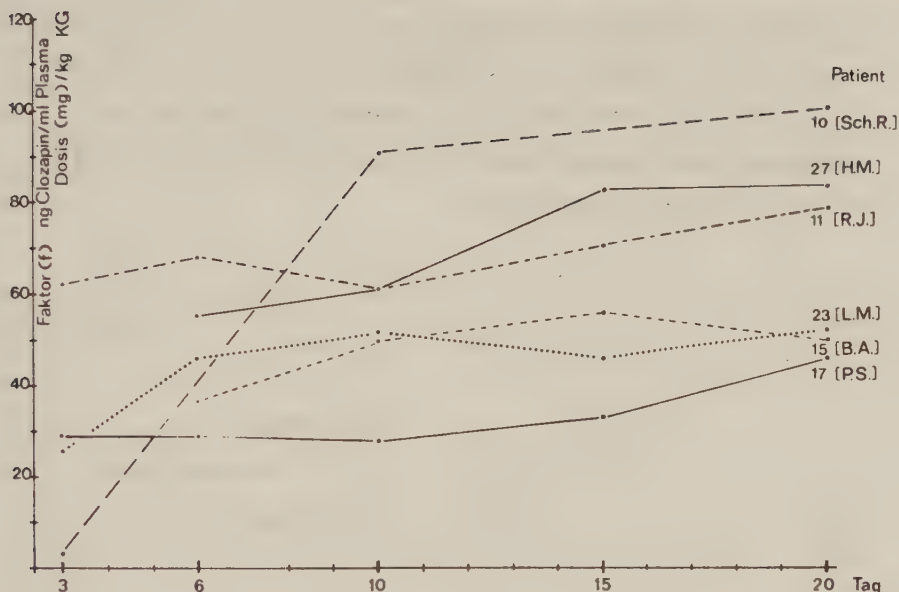


Abb. 2: Verlauf der korrigierten Plasmaspiegel bei 6 Patienten mit intraindividuell gleichbleibender Dosierung zwischen 3. und 20. Behandlungstag

2. Das Verhältnis von Clozapin und seinen Metaboliten im Plasma

Clozapin wird zu N-Desmethyl-Clozapin und Clozapin-N-Oxid metabolisiert. (34) Bei einer Stichprobe von 5 Patienten (18, 19, 20, 26, 30) wurde auch die Konzentration der Clozapin-Metaboliten im Plasma bestimmt. Abb. 3 zeigt das Metabolitenmuster der einzelnen Patienten am 10. Tag der Behandlung. Die Summe der gemessenen Werte von Clozapin und seinen Metaboliten wurde

gleich Hundert gesetzt und der relative Anteil der einzelnen Fraktionen errechnet.

Vergleicht man die Metabolitenmuster der einzelnen Untersuchungstage, so zeigt sich, daß die relativen Verhältnisse von Clozapin und seinen Metaboliten intraindividuell in Grenzen stabil bleiben, obwohl die absoluten Plasmakonzentrationen stark schwanken. Es wird auf eine interindividuell unterschiedliche, während 30-tägigem Behandlungsverlauf intraindividuell gleichbleibende Metabolisierungsrate geschlossen.

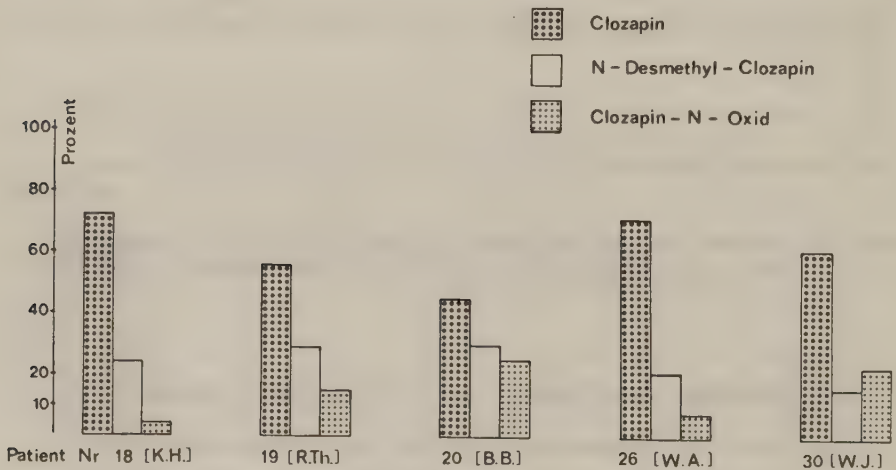


Abb. 3: Verhältnis von Clozapin und seinen Metaboliten N-Desmethyl-Clozapin und Clozapin-N-Oxid im Plasma bei 5 Patienten am 10. Tag der Behandlung

3. Zusammenhang von Plasmakonzentration und Dosis

Für jeden Untersuchungstag ergibt sich eine signifikante lineare Regression zwischen verabreichter Dosis und Clozapinkonzentration im Plasma. (Tab. 7)

Abb. 4 zeigt die Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit von der Dosierung am 10. Tag der Behandlung, d. h. nachdem ein Gleichgewicht zwischen zugeführtem und eliminiertem Clozapin erreicht ist. (2)

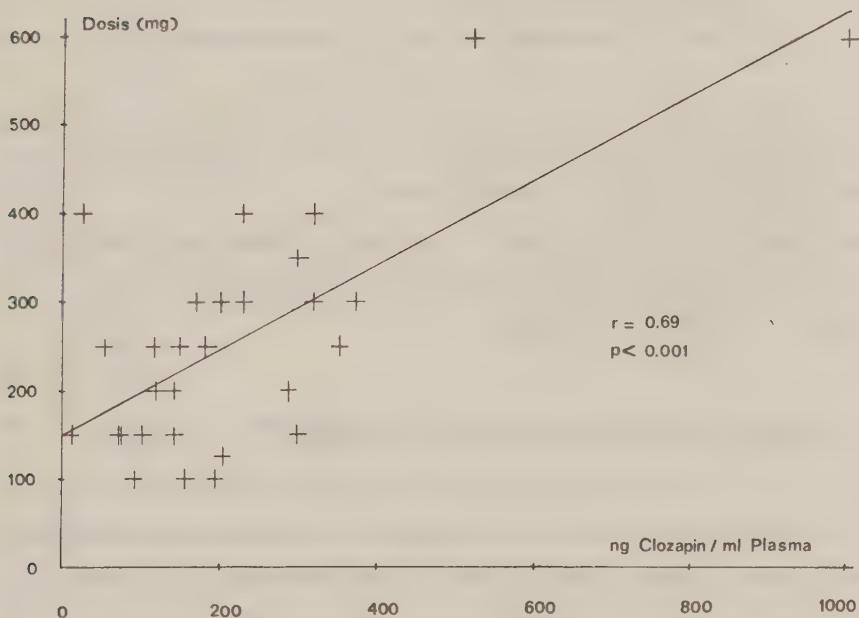


Abb. 4: Lineare Regression von Plasmaspiegel (ng/ml) und Dosis (mg) Clozapin am 10. Tag der Behandlung.
Anzahl der Patienten 29. $r = 0,69$; $p < 0,001$

Tab. 7: Korrelationskoeffizienten und zugehörige Signifikanz der linearen Regressionen von Dosis (mg) und Clozapin-Plasmakonzentrationen (ng/ml) an den einzelnen Untersuchungstagen

Tag	r	p <
3	0,79	0,001
6	0,77	0,001
10	0,69	0,001
15	0,66	0,001
20	0,59	0,01
30	0,78	0,01

r = Korrelationskoeffizient; p = Signifikanz

Ein Zusammenhang zwischen Alter der Patienten und Höhe der Plasmaspiegel konnte nicht gefunden werden.

Die Plasmaspiegel von Männern und Frauen unterscheiden sich an den jeweiligen Untersuchungstagen im ungepaarten t-Test nicht signifikant voneinander.

4. Verlauf des psychopathologischen Befundes

Tab. 8 gibt einen Überblick über die klinische Besserung unter Clozapinbehandlung. Sowohl der Mittelwert des Gesamtscore, als auch der der Scores des paranoid-halluzinatorischen und des manischen Syndroms nimmt ab dem 6. Behandlungstag hoch signifikant ab. ($p < 0,0001$ im gepaarten t-Test)

Wie aus Abb. 5 zu ersehen ist, verläuft die Kurve für das depressive Syndrom bis zum 10. Behandlungstag flacher, d. h. die

Abnahme gegenüber dem Ausgangswert ist geringer als die der Gesamtsymptomatik, bzw. des Paranoid-halluzinatorischen und manischen Syndroms.

Tab. 8: Klinische Besserung unter der Behandlung mit Clozapin. Mittelwerte und Standardabweichungen der AMP-Scores an den jeweiligen Untersuchungstagen.

Tag	Gesamt-score	par.-hall. Syndrom	manisches Syndrom	depress. Syndrom
0	66,3 $\pm$ 28,8	14,6 $\pm$ 9,7	13,8 $\pm$ 6,8	6,3 $\pm$ 5,6
3	53,2 $\pm$ 21,4 ++++	12,4 $\pm$ 8,4 ++	10,2 $\pm$ 4,3 +++	4,8 $\pm$ 5,2 +
6	37,7 $\pm$ 23,0 +++++	9,0 $\pm$ 8,9 +++++	7,8 $\pm$ 4,8 +++++	3,6 $\pm$ 4,8 ++
10	26,1 $\pm$ 16,8 +++++	6,0 $\pm$ 6,0 +++++	5,9 $\pm$ 4,3 +++++	2,6 $\pm$ 2,9 ++++
15	21,5 $\pm$ 13,0 +++++	5,0 $\pm$ 5,0 +++++	4,8 $\pm$ 3,4 +++++	1,4 $\pm$ 1,8 +++++
20	14,9 $\pm$ 9,7 +++++	2,8 $\pm$ 3,4 +++++	4,0 $\pm$ 3,8 +++++	1,0 $\pm$ 1,3 +++++
30	12,5 $\pm$ 12,1 +++++	1,7 $\pm$ 2,4 +++++	3,4 $\pm$ 4,2 +++++	1,3 $\pm$ 1,7 +++++

+ = p < 0,05

++ = p < 0,01

+++ = p < 0,001

++++ = p < 0,0005

+++++ = p < 0,0001

p = Signifikanz des Unterschiedes zum Ausgangswert (0. Tag) im gepaarten t-Test

Der Verlauf des psychopathologischen Befundes der einzelnen Patienten zeigt insgesamt die gleiche Tendenz. Mit Ausnahme eines Patienten (Pat. 10) weisen alle Kranken eine mehr oder weniger deutliche Besserung der Gesamtsymptomatik sowie des paranoid-halluzinatorischen und des manischen Syndromes auf. Neben Pat. 10 (Schizophrenia simplex) schieden 5 weitere

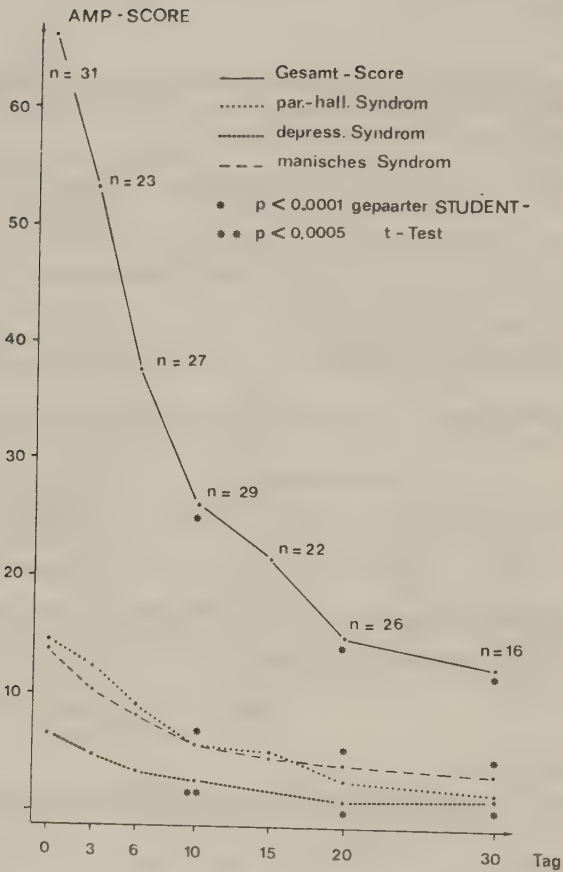


Abb. 5: Psychopathologischer Befund vor und während 30-tägiger Clozapinbehandlung.
Mittelwerte der Gesamtscores, der Scores des paranoid-halluzinatorischen Syndromes, des manischen Syndromes und des depressiven Syndromes.

p = Signifikanz des Unterschiedes zum Ausgangswert (0. Tag) im gepaarten STUDENT-t-Test

Patienten aus therapeutischen Gründen vorzeitig aus der Studie aus. (siehe Tab. 3) Darunter waren zwei Patienten mit einer schizo-affektiven Psychose; während des weiteren Verlaufs überwog im Krankheitsbild die depressive Symptomatik. (Pat. 23, 31) Die manischen Symptome eines weiteren Patienten (Pat. 14) und das paranoid-halluzinatorische Krankheitsbild zweier Schizophrenen (Pat. 24, 29) ließen sich durch Clozapin nur ungenügend beeinflussen.

Das depressive Syndrom verschlechterte sich bei einigen Patienten vorübergehend, oder die Anzahl der depressiven Merkmale erreichte während des Behandlungsverlaufs wieder den Ausgangswert. (Pat. 2, 11, 18, 19, 24, 28)

5. Zusammenhang zwischen psychopathologischem Befund und Plasmaspiegel

Zusammenhänge zwischen Plasmaspiegel und Besserung des psychopathologischen Befundes waren nur für den 3. Tag nachweisbar. Es ergab sich eine negative, mäßig signifikante lineare Korrelation zwischen den korrigierten Plasmaspiegeln und den paranoid-halluzinatorischen bzw. manischen Syndrom-Scores in Prozenten des Ausgangswertes innerhalb des untersuchten Bereiches. ($r = -0,49$; $p < 0,05$) (Abb. 6)

Bei Anwendung der SPEARMAN'schen Rangkorrelation ergab sich ein signifikanter Zusammenhang nur zwischen korrigierten Plasmaspiegeln und manischen Syndrom-Scores in Prozenten des Ausgangswertes. ($R_S = -0,54$; $p < 0,05$)

Es besteht die Tendenz, daß Patienten mit höheren Plasmaspiegeln zu Beginn der Therapie eine deutliche Besserung ihrer paranoid-halluzinatorischen bzw. manischen Symptomatik aufwei-

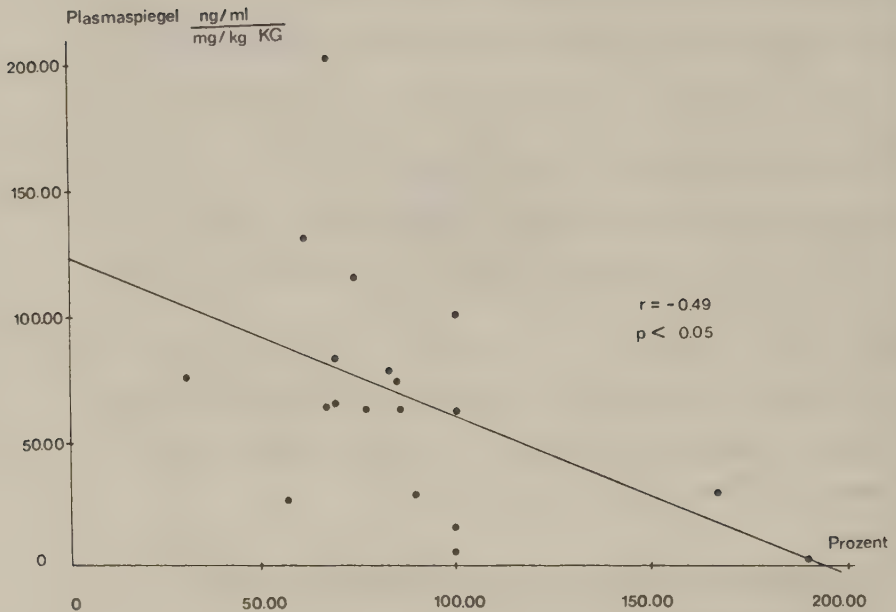


Abb. 6: Lineare Regression von korrigierten Plasmaspiegeln $\left[\frac{\text{ng/ml}}{\text{mg/kg}} \right]$ und manischen Syndrom-Scores (in Prozenten des Ausgangswertes) am 3. Tag der Clozapinbehandlung. Anzahl der Patienten 19; $r = -0,49$; $p < 0,05$

sen als solche mit niedrigeren Plasmaspiegeln.

An den weiteren Untersuchungstagen ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mehr zwischen Plasmaspiegeln und Besserung des psychopathologischen Befundes.

Um zu überprüfen, ob eine mögliche U-förmige, 'kurvilineare' Beziehung zwischen Plasmakonzentration und klinischer Wirksamkeit vorliegt, wie sie für Nortriptylin (11) und Thioridazin (51) bekannt ist, wurden Gruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem Plasmaspiegel gebildet. Gruppe 1: Plasmaspiegel ≤ 30 , Gruppe 2: Plasmaspiegel zwischen 31 und 100, Gruppe 3: Plasmaspiegel $> 100 \frac{\text{ng/ml}}{\text{mg/kg}}$.

Tab. 9: Zuordnung von Mittelwerten und Standardabweichungen der Scores des paranoid-halluzinatorischen und des manischen Syndromes zu den jeweiligen Gruppen von Plasmaspiegeln an den einzelnen Untersuchungstagen.
(Scores in Prozenten des Ausgangswertes)

PARANOID-HALLUZINATORISCHES SYNDROM				
	Plasmasp. ≤ 30	31 - 100	> 100	$\frac{\text{ng/ml}}{\text{mg/kg}}$
3. Tag	93 $\pm$ 32 (6)	85 $\pm$ 12 (10)	70 $\pm$ 30 (3)	
6. Tag	55 $\pm$ 38 (6)	47 $\pm$ 25 (11)	64 $\pm$ 11 (4)	
10. Tag	45 $\pm$ 27 (5)	41 $\pm$ 31 (16)	30 $\pm$ 25 (4)	
15. Tag	-	30 $\pm$ 25 (10)	19 $\pm$ 19 (7)	
20. Tag	-	19 $\pm$ 23 (16)	38 $\pm$ 35 (5)	
30. Tag	-	8 $\pm$ 10 (7)	10 $\pm$ 17 (3)	
MANISCHES SYNDROM				
3. Tag	117 $\pm$ 50 (6)	77 $\pm$ 20 (10)	67 $\pm$ 7 (3)	
6. Tag	64 $\pm$ 36 (6)	57 $\pm$ 51 (11)	47 $\pm$ 14 (4)	
10. Tag	60 $\pm$ 24 (5)	50 $\pm$ 38 (16)	33 $\pm$ 24 (4)	
15. Tag	-	40 $\pm$ 25 (10)	23 $\pm$ 9 (7)	
20. Tag	-	43 $\pm$ 53 (16)	28 $\pm$ 21 (5)	
30. Tag	-	38 $\pm$ 60 (7)	12 $\pm$ 11 (3)	

(n) = Anzahl der Patienten; -- = Gruppe $< n=3$

Die Gruppen wurden hinsichtlich der Besserung des psychopathologischen Befundes (ausgedrückt als Restsymptomatik in Prozenten des Ausgangswertes) miteinander verglichen. (Tab. 9) Patienten mit mittleren Plasmaspiegeln zeigten keine ausgeprägte Besserung des psychopathologischen Befundes gegenüber solchen mit niedrigen bzw. hohen Plasmaspiegeln. Für das manische Syndrom besteht die Tendenz, daß sich die deutlicher gebesserten Patienten in der

Gruppe der hohen Plasmaspiegel finden. Diese Tendenz besteht während des ganzen Behandlungsverlaufs. Auf eine Signifikanzberechnung wurde wegen der hohen Standardabweichungen und der unterschiedlichen Größe der Gruppen verzichtet.

6. Nebenwirkungen und Plasmaspiegel von Clozapin

6.1. Sedation

Clozapin gehört nach klinischer Erfahrung zu den stark sedierenden Neuroleptika. (8) Entsprechend ausgeprägt ist die Beeinflussung von Schlafstörungen. Vor Beginn der Clozapinbehandlung klagten alle explorierten Patienten in unterschiedlichem Ausmaß über solche Störungen, im AMP-System dokumentiert durch die Items "-Einschlafstörung", "-Durchschlafstörung", "-Verkürzung der Schlafdauer". Der Mittelwert dieser drei Merkmale betrug am 0. Tag $5,8 \pm 2,6$. Bereits am 3. Tag zeigte sich ein hochsignifikanter Rückgang auf $0,09 \pm 0,4$ ($p < 0,0001$, gepaarter t-Test).

Die sedierende Wirkung während des Tages wird erfaßt durch die Merkmale "-Einschlafneigung am Tage", "-Müdigkeit". Wie Abb. 7 zeigt, ist dieser Effekt am 3. Tag am ausgeprägtesten, während er bereits am 6. Tag signifikant geringer ist ($p < 0,05$) und auch im weiteren Behandlungsverlauf noch abnimmt, ohne daß es zu einem Wiederauftreten der Schlafstörungen kommt.

Eine Korrelation zwischen Plasmaspiegel und sedierendem Effekt ergibt sich nicht. Während die Plasmaspiegel intraindividuell konstant bleiben, nimmt der sedierende Effekt beim einzelnen Patienten im weiteren Behandlungsverlauf ab.

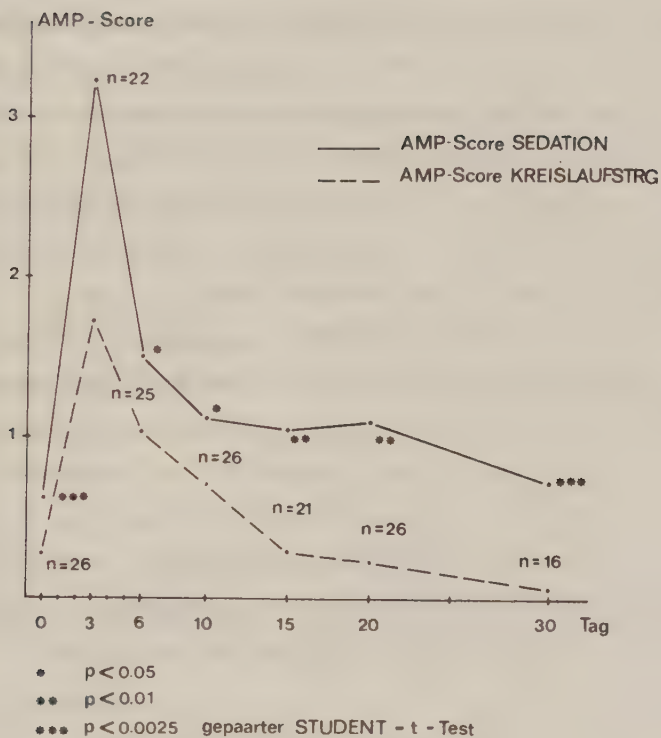


Abb. 7: Sedation (—) im Verlauf der Behandlung mit Clozapin.
Mittelwerte der Scores "Einschlafneigung am Tage", "Müdigkeit".
Kreislaufstörung (-----).
Mittelwerte der Scores "Schwindel", "Kollaps".
 p = Signifikanz des Unterschiedes zum 3. Behandlungstag (gepaarter STUDENT-t-Test).

6.2. Orthostatische Dysregulation

Die im AMP-System abgefragten Symptome "-Schwindel", "-Kollaps" geben ein Bild der von den Patienten subjektiv empfundenen Kreislaufstörung. Deshalb wurde versucht, bei einem Teil der Patienten (Pat. 16 - 26) eine eventuelle orthostatische Dysregulation objektiv zu erfassen und zu quantifizieren. Die Mittelwerte der AMP-Scores für Kreislaufstörung zeigen einen ähnlichen Verlauf während des Beobachtungszeitraumes wie die der Scores für Sedation. (Abb. 7) Auch hier werden die höchsten Werte am 3. Behandlungstag registriert. Auffallend ist allerdings, daß bei einem Mittelwert von $1,73 \pm 1,83$ bei maximal möglichen 6,0 die subjektiven Beschwerden relativ schwach sind.

Bei den Patienten, die einer regelmäßigen objektiven Prüfung ihrer Kreislaufregulation im Stehversuch nach SCHELLONG unterzogen wurden, wurde ebenfalls die größte Abweichung von den Normwerten am 3. Behandlungstag festgestellt. Der Mittelwert betrug $7,6 \pm 3$ bei einer maximal möglichen Punktzahl von 9,0. Daraus kann geschlossen werden, daß die vorhandene Kreislaufregulationsstörung objektiv betrachtet ausgeprägter war, als dies in der subjektiven Selbsteinschätzung der Patienten zum Ausdruck kommt.

Wie bereits im Kapitel 'Untersuchungsmethoden' dargestellt, ergaben sich die Schweregrade der Dysregulation aus dem Verhalten von systolischem, diastolischem Blutdruck und dem Verhalten des Pulses. Erhebt sich eine Normalperson aus liegender Position und bleibt dann stehen, so bleibt deren systolischer Druck mit mäßigen Schwankungen (± 15 mm Hg) gleich, während der diastolische Druck leicht ansteigt (+ 5 - 10 mm Hg) und die Pulsfrequenz bis zu 20 Schläge in der Minute zunehmen kann. (81)

Die Patienten der vorliegenden Studie zeigten am 3. Behandlungstag nach dem Aufstehen aus der Horizontalen einen Abfall des systolischen Druckes um 35 mm Hg im Mittel. Der diastolische Blutdruck fiel bei den Patienten 16, 17, 21, 23, 24, 26 um mehr als 10 mm Hg gegenüber der Ruhelage ab. Nachdem der systolische Druck stärker abfiel als der diastolische, resultierte eine Verschmälerung der Blutdruckamplitude. Die Pulsfrequenz nahm im Stehen über das Normalmaß hinaus zu. Somit boten am 3. Behandlungstag mit Ausnahme einer Patientin, die eine niedrige Tagesdosis Clozapin erhielt (100 mg), alle Patienten das Bild einer orthostatischen Regulationsstörung.

Bei 8 von 10 Patienten war diese Störung am 3. Tag so ausgeprägt, daß sie die vorgesehene Zeit von 10 Minuten nicht stehen konnten, weswegen der Stehversuch vorzeitig abgebrochen werden mußte. Wie die Abb. 8, 9, 10 repräsentativ an drei Patienten

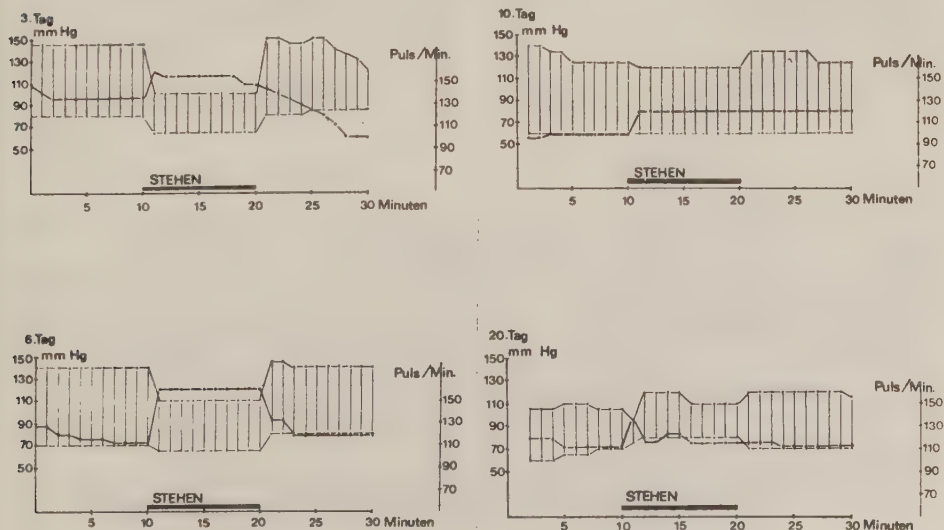


Abb. 8: Pat. 17 (P. S.)

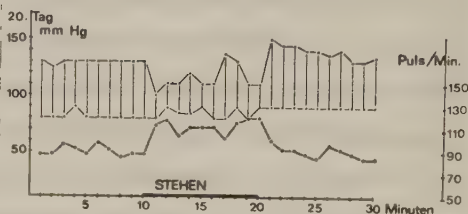
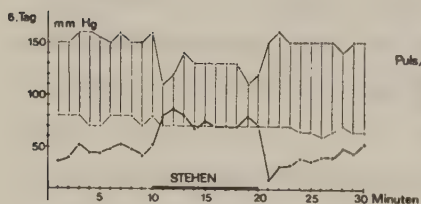
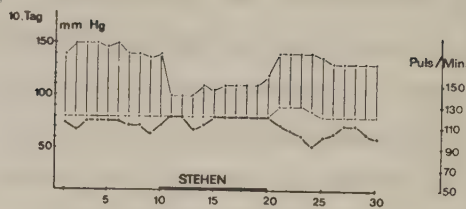


Abb. 9: Pat. 20 (B. B.)

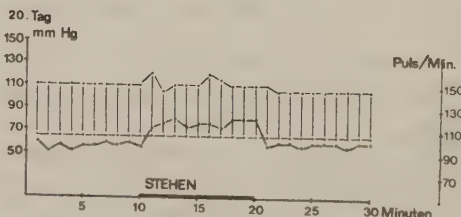
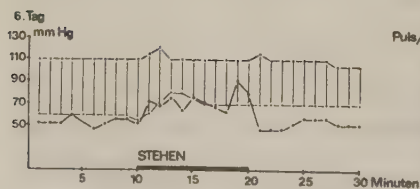
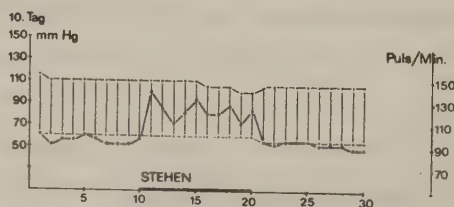
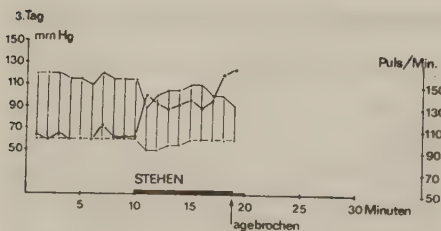


Abb. 10: Pat. 26 (W. A.)

Abb. 8-10: Kreislaufregulation im SCHELLONG'schen Stehversuch bei 3 Patienten zwischen 3. und 20. Tag der Clozapintherapie

zeigen, kommt es im weiteren Verlauf der Behandlung zu einer deutlichen Besserung der Regulationsstörung, so daß am 20. Tag der Studie bei den meisten Patienten eine normale Kreislaufregulation anzutreffen ist. Im Test nach WILCOXON läßt sich zeigen, daß die orthostatische Dysregulation am 10. Behandlungstag gegenüber dem 3. Tag signifikant abgenommen hat. ($p < 0,05$) (Abb. 11)

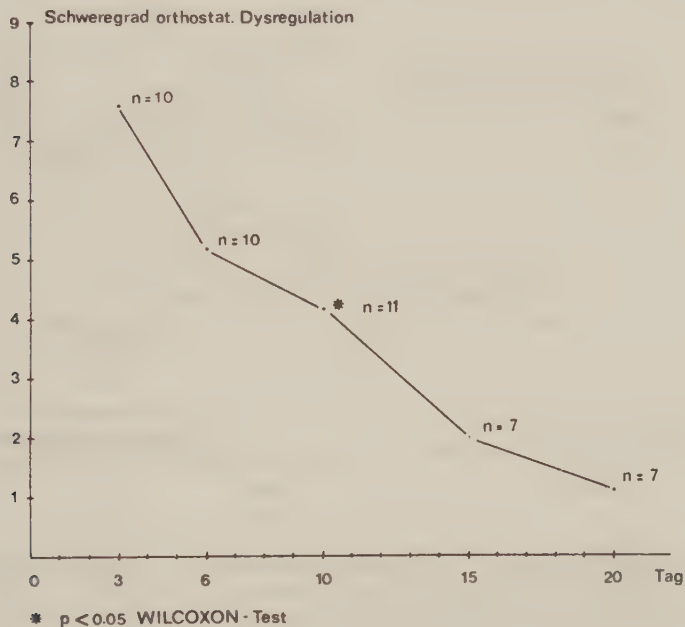


Abb. 11: Orthostatische Dysregulation im Verlauf der Behandlung mit Clozapin. (SCHELLONG'scher Stehversuch)
Mittelwerte der Schweregrade. Zur Einteilung s. Tab. 5

Die Merkmale "Kollapsneigung" und "Schwindel" im AMP korrelieren nicht mit den Plasmaspiegeln der jeweiligen Untersuchungstage. Setzt man dagegen die Schweregrade der orthostatischen Dysregulation im SCHELLONG'schen Stehversuch mit den Plasmaspiegeln

in Beziehung, so ergeben sich an den Untersuchungstagen 6 und 10 signifikante lineare Regressionen. (Abb. 12) (6. Tag: $r = 0,83$; $p < 0,05$; 10. Tag: $r = 0,72$; $p < 0,05$)

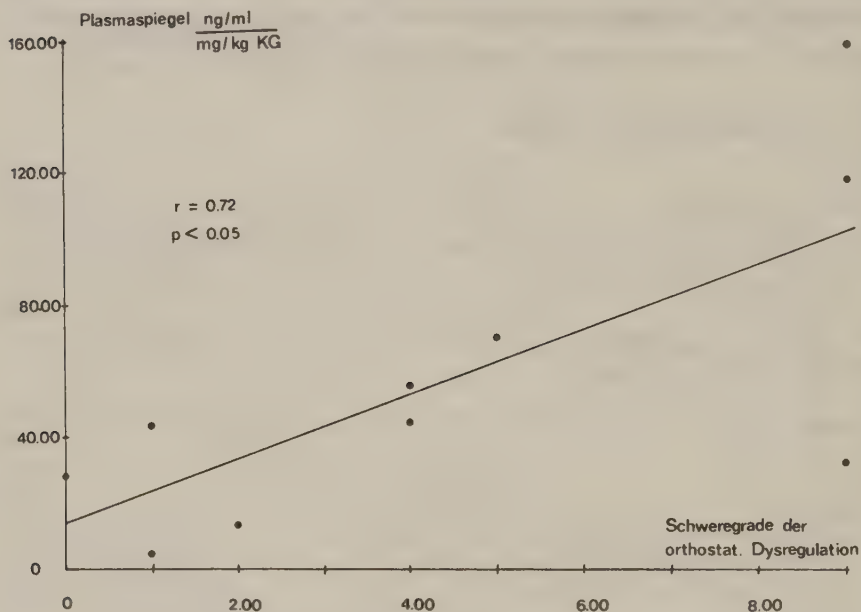


Abb. 12: Lineare Regression von korrigierten Plasmaspiegeln $\left[\frac{\text{ng/ml}}{\text{mg/kg}} \right]$ und Schweregraden der orthostatischen Dysregulation im SCHELLONG'schen Stehversuch (Einteilung siehe Tab. 5) am 10. Tag der Behandlung. Anzahl der Patienten 10. $r = 0,72$; $p < 0,05$.

Zu Beginn der Behandlung und nach dem 10. Tag läßt sich keine solche Beziehung nachweisen. Während am 3. Tag alle Behandelten unabhängig von der Höhe des Plasmaspiegels mit einer Ausnahme mit einer massiven Kreislaufregulationsstörung reagierten, ist am 20. Tag ebenfalls unabhängig vom Plasmaspiegel die Dysregulation weitgehend abgeklungen. Es wird wie bei der Sedation auf die Entwicklung einer Toleranz geschlossen.

6.3. Verhalten von systolischem und diastolischem Blutdruck unter der Behandlung mit Clozapin

Abb. 13 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen von systolischem und diastolischem Blutdruck im Liegen, gemessen

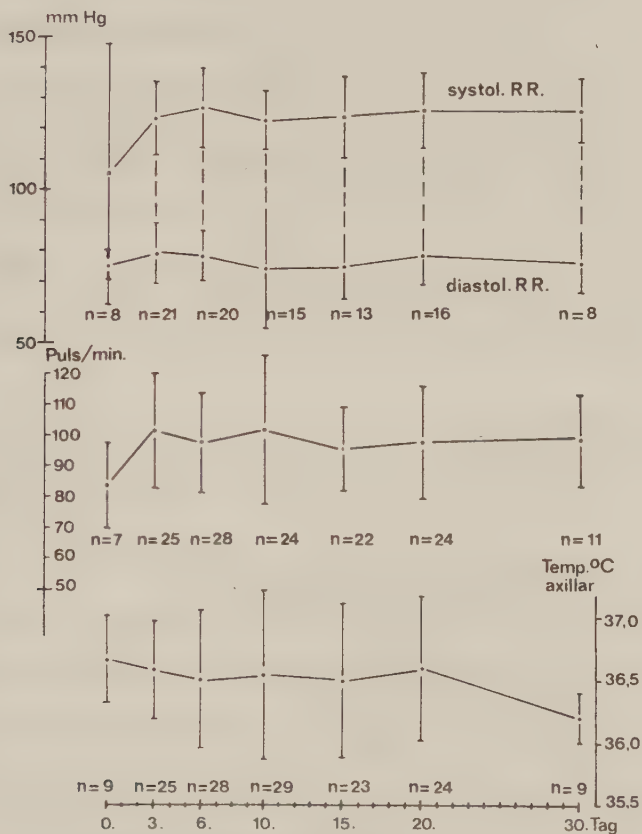


Abb. 13: Mittelwerte und Standardabweichungen von systolischem und diastolischem Blutdruck, Puls, Temperatur während 30-tägiger Clozapinbehandlung.
n = Anzahl der Patienten

im Rahmen der morgentlichen Routinekontrolle vor Tabletteneinnahme. Es zeigt sich ein leichter Anstieg des systolischen Druckes zwischen 0. und 3. Tag. Einschränkend muß gesagt werden, daß nur von 8 Patienten O-Werte zur Verfügung standen. (Die Patienten kamen meist in starkem Erregungszustand in die Klinik, wo umgehend mit der antipsychotischen Behandlung begonnen werden mußte. So konnten die meisten am 0. Tag nicht in das Routineprogramm der Klinik einbezogen werden.)

Aufgrund der dargestellten Problematik lassen sich zuwenig Wertepaare im t-Test für korrelierende Stichproben bilden, sodaß sich keine statistische Signifikanz für den Anstieg des systolischen Druckes zwischen 0. und 3. Tag errechnen läßt. Während der Behandlung unterscheiden sich die Mittelwerte für systolischen und diastolischen Blutdruck nicht signifikant. (gepaarter t-Test.)

Zwischen den Plasmaspiegeln und den Blutdruckwerten an den einzelnen Untersuchungstagen ergaben sich keine linearen Korrelationen.

6.4. Pulsfrequenz während Clozapinbehandlung

Zwischen 0. und 3. Tag ergibt sich ein Anstieg der Pulsmittelwerte von 18 Schlägen pro Minute. Während der Behandlung liegt die mittlere Herzfrequenz um 100/Minute. Eine Signifikanzberechnung des Pulsanstieges zwischen 0. und 3. Tag konnte aus den bereits bei der Beschreibung der Blutdruckverhältnisse geschilderten Gründen nicht durchgeführt werden. Während der Clozapinbehandlung sind die Pulsmittelwerte der einzelnen Untersuchungstage nicht signifikant voneinander verschieden. (gepaarter t-Test) Die aus der Literatur bekannte Herzfrequenz-

steigernde Wirkung von Clozapin wird damit indirekt bestätigt. Ein Toleranzeffekt ist hinsichtlich Herzfrequenzsteigerung nicht innerhalb der 30-tägigen Behandlungsdauer zu erkennen. Zwischen Pulsfrequenz und Plasmaspiegeln ergibt sich für keinen Untersuchungstag ein signifikanter linearer Zusammenhang. Auffallend sind dagegen Zusammenhänge zwischen Pulsfrequenz und psychopathologischem Befund. Nach 20-tägiger Clozapinbehandlung zeigen die deutlich mehr gebesserten Patienten eine höhere Pulsfrequenz als die weniger gebesserten Patienten. Zwischen Pulsfrequenz und AMP-Gesamt-

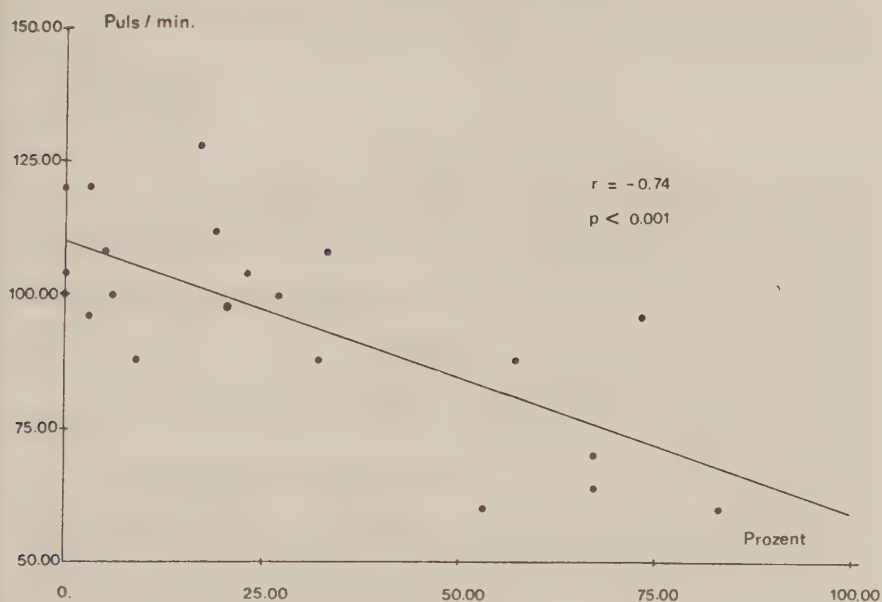


Abb. 14: Lineare Regression von Pulswerten (Anzahl Pulsschläge pro Minute) und paranoid-halluzinatorischen Syndrom-Scores (in % des Ausgangswertes) am 20. Tag der Clozapinbehandlung. Anzahl der Patienten 23.
 $r = -0,74$; $p < 0,001$.

Score in Prozenten des Ausgangswertes ergibt sich eine signifikante, negative, lineare Korrelation. ($r = -0,57$; $p < 0,01$)

Der Zusammenhang zwischen Pulsfrequenz und Besserung des paranoid-halluzinatorischen Syndromes ist noch eindeutiger, wie aus Abb. 14 hervorgeht. ($r = -0,74$; $p < 0,001$)

Die Besserung des manischen Syndromes korreliert mit dem Puls in gleicher Weise, wie die Besserung des Gesamtbefundes.

Zwischen Besserung des depressiven Syndromes und der Höhe der Pulsfrequenz bestehen keine Zusammenhänge.

Am 30. Behandlungstag zeigt sich eine analoge Tendenz. Eine Signifikanz läßt sich allerdings nur noch für die lineare Korrelation von Pulsfrequenz und Besserung des manischen Syndromes errechnen. ($r = -0,83$; $p < 0,01$)

6.5. Temperaturverlauf während Clozapinbehandlung

Abb. 13 zeigt den Verlauf der Mittelwerte der am Morgen vor Tabletteneinnahme axillar gemessenen Körpertemperatur. Im gepaarten t-Test unterscheiden sich die Mittelwerte während der Behandlung nicht signifikant vom 0-Wert.

6 der 32 Patienten entwickelten im Verlauf der Behandlung Temperaturen über $37,5^{\circ}\text{C}$ axillar. (Tab. 10)

Diesen Patienten stand eine Reihe von Patienten gegenüber (Pat. 1, 5, 16, 17, 18, 21, 32), bei denen die Körpertemperatur unterschiedlich stark absank (zwischen 3. und 10. Tag im Mittel um $0,6^{\circ}\text{C}$). Der Verlauf der Mittelwerte ist folglich wenig aussagekräftig, da sich beide Richtungsänderungen gegenseitig aufheben.

Infekte als Ursache der Temperaturerhöhung waren vom klinischen Bild und den Laborparametern her (Leukozytenzahl, Differentialblutbild im Normbereich) nicht anzunehmen.

Tab. 10: Zuordnung von Patienten und morgendlichen Temperaturwerten über 37,5 Grad Celsius axillar gemessen.

Patient	Geschl.	3.	6.	10.	15.	20.	30. Tag
7	w	-	-	-	37,9	-	-
10	m	37,6	-	37,8	-	37,8	-
13	w	37,8	39,0	38,0	38,0	37,8	-
14	m	-	-	-	-	37,6	-
15	m	-	37,7	37,8	38,2	38,0	-
23	w	-	-	38,6	-	-	-

w = weiblich

m = männlich

Eine Beziehung zwischen Temperatur und Höhe des korrigierten Plasmaspiegels läßt sich nachweisen. Am 6. Behandlungstag deutet sich eine positive lineare Korrelation zwischen Temperaturwerten und Plasmaspiegeln an. Allerdings ist sie nicht statistisch signifikant. Am 10. Tag (Häufung des Fiebers) ergibt sich eine signifikante lineare Regression. ($r = 0,51$; $p < 0,01$) Unter den 4 Patienten mit Fieber liegen 2 im Bereich der mittleren Plasmaspiegel, 2 haben hohe Plasmaspiegel, wovon die Patientin mit 38,6 °C den höchsten Plasmaspiegel am 10. Tag aufweist.

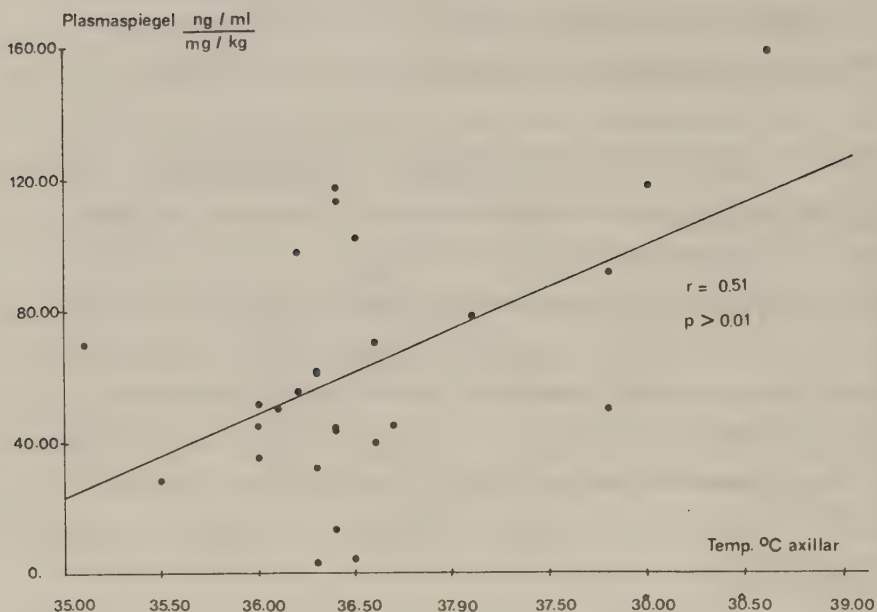


Abb: 15: Lineare Regression von Plasmaspiegeln $\left[\frac{\text{ng/ml}}{\text{mg/kg}} \right]$ und Temperaturwerten (Grad Celsius, axillar) am 10. Tag der Clozapinbehandlung. Anzahl der Patienten 27. $r = 0,51$; $p < 0,01$.

7. Dopamin-Beta-Hydroxylase unter Clozapinbehandlung

Bei den Patienten 1 - 9, 11, 12, 28 - 30, 32 wurde die Aktivität des Enzyms Serum-Dopamin-Beta-Hydroxylase auf ihre Beeinflussung durch Clozapin untersucht.

Bei 8 Patienten, bei denen der Vergleich der Wertepaare vom 0. und 15. Tag möglich war, fiel der Mittelwert der Enzymaktivität (gemessen in nMol Octopamin/ml/Stunde) von 79 ± 32 am 0. Tag auf 70 ± 27 am 15. Tag ab. (Abb. 16) Dies entspricht einem mittleren prozentualen Abfall von 11,4 %. Im Test nach

WILCOXON ist dieser Abfall statistisch signifikant. ($p < 0,05$)

Die Enzymaktivität nimmt bereits ab dem 10. Behandlungstag ab.

(Tab. 11) An den Untersuchungstagen 3, 6, 10, 20, 30 unterscheiden sich die gemessenen Werte allerdings nicht signifikant vom 0-Wert der Clozapinbehandlung.

Es lassen sich keine linearen Zusammenhänge zwischen Enzymaktivität und Plasmaspiegel bzw. zwischen Enzymaktivität und Blutdruck, Puls und Temperatur finden.

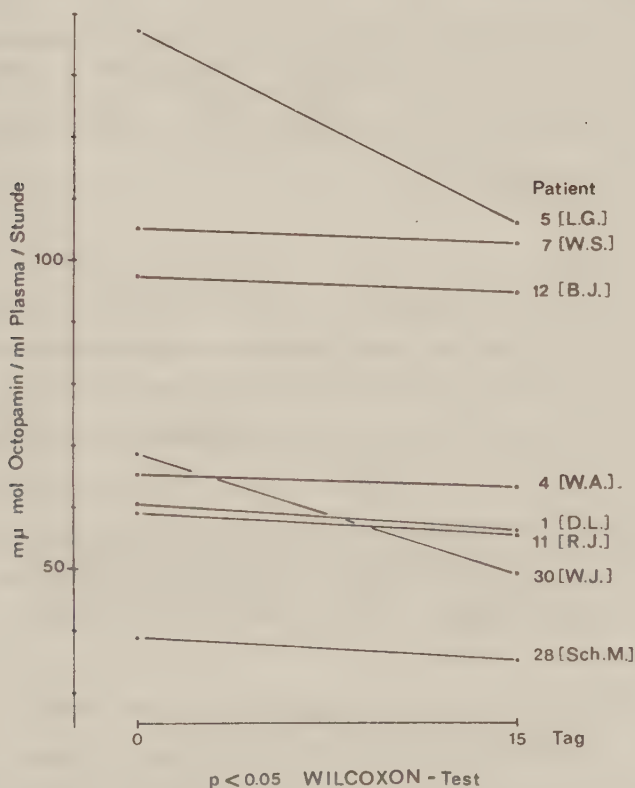


Abb. 16: Aktivität des Enzyms Serum-Dopamin-Beta-Hydroxylase am 0. und 15. Tag der Clozapinbehandlung bei 8 Patienten (in nMol Octopamin/ml/Stunde).

Jedoch sind lineare Zusammenhänge zwischen der Besserung des psychopathologischen Befundes und der Aktivität der Serum-Dopamin-Beta-Hydroxylase nachweisbar.

Tab. 11: Verhalten der Dopamin-Beta-Hydroxylase im Serum (DBH) unter Clozapinbehandlung

Aktivitäts- abfall in Prozent gegenüber 0-Wert	4	3	13	11	13	20
Anzahl der Wertepaare +	7	7	9	8	7	5
Signifikanz	ns.	ns.	ns.	p 0,05+	ns.	ns.
Untersuchungstag	3	6	10	15	20	30

ns. = nicht signifikant

+ = WILCOXON-Test

Am 15. Tag besteht eine lineare Korrelation zwischen der DBH-Aktivität der Patienten und deren Besserung des psychopathologischen Gesamtbefundes, ausgedrückt als AMP-Gesamt-Score in Prozenten des Ausgangswertes. (Anzahl Patienten 10, $r = 0,70$; $p = 0,05$) Es sind also Patienten mit einer niedrigen DBH-Aktivität stärker gebessert als solche mit einer hohen. Ein analoger Kurvenverlauf mit dem gleichen Korrelationkoeffizienten und gleicher Signifikanz ergibt sich für das manische Syndrom. (Abb. 17)

Am 20. Untersuchungstag sind die Ergebnisse in der Tendenz analog, jedoch nicht signifikant. Am 30. Tag bestehen wieder lineare Regressionen zwischen DBH-Aktivität und Besserung des psychopathologischen Gesamtbefundes und des manischen Syndroms. (Anzahl der Patienten 8; Gesamtbefund: $r = 0,76$; $p = 0,05$;

manisches Syndrom: $r = 0,70$; $p < 0,05$). Zwischen DBH-Aktivität und Besserung des paranoid-halluzinatorischen Syndromes bestehen keine linearen Zusammenhänge.

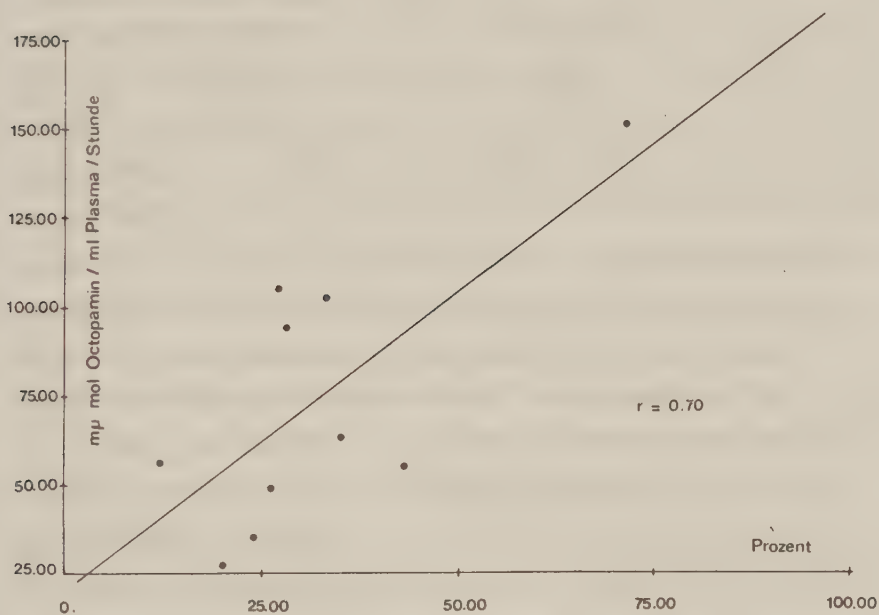


Abb. 17: Lineare Regression von Serum DBH-Aktivität (nMol Octopamin/ml/Stunde) und AMP Gesamtscores (in Prozenten des Ausgangswertes) am 15. Tag der Clozapinbehandlung. Anzahl der Patienten 10. $r = 0,70$; $p < 0,05$

Die durch klinische Erfordernis erzwungene interindividuell und z. T. auch intraindividuell unterschiedliche Dosierung erschwert einen direkten Vergleich der Plasmaspiegel. Bei Patienten mit interindividuell gleicher Dosierung werden Plasmaspiegel gemessen, die um den Faktor 23 differieren . (10. Tag) Bei anderen Neuroleptika wurden ebenfalls trotz gleicher Dosierung stark streuende Plasmaspiegel gefunden. Die Streuung , war allerdings geringer, als im vorliegenden Fall. (26, 39)

Zur Erklärung der stark unterschiedlichen Plasmaspiegel sind abgesehen von einer Fehlbestimmung drei Faktoren heranzuziehen.

1. Es liegen inter- und intraindividuell unterschiedliche Resorptionsraten vor, was bei oraler Verabreichung zu berücksichtigen ist. 2. Es existieren inter- und intraindividuell unterschiedliche Metabolisierungsraten. 3. Es liegen inter- und intraindividuell unterschiedliche Eliminationsraten vor.(39)

Clozapin wird im Tierversuch nach oraler Gabe relativ langsam resorbiert. (34) Die Ausscheidung, ebenfalls im Tierversuch mit radioaktiver Substanz getestet, erfolgt vorwiegend biliär. Nach oraler Gabe werden nach 24 h bei Mäusen etwa 55 % der verabreichten Dosis mit dem Stuhl ausgeschieden, bei Hunden in der selben Zeit 40 %. Renal werden bei beiden Spezies innerhalb 24 h etwa 15 % der oral verabreichten Dosis ausgeschieden. Daß Tierversuche nicht einfach auf den Menschen übertragbar sind, zeigt sich daran, daß Hunde Clozapin wenig metabolisieren,

während es der Mensch wesentlich intensiver verstoffwechselt. Bei Menschen werden im Urin sowohl konjugierte wie unkonjugierte Metaboliten gefunden. Der Anteil der konjugierten Metaboliten ist jedoch gering.

Im Urin und im Plasma finden sich neben unverändertem Clozapin N-Desmethyl-Clozapin und Clozapin-N-Oxid. Daneben existieren noch unbekannte Komponenten. Clozapin-N-Oxid und N-Desmethyl-Clozapin sind pharmakologisch weniger wirksam.

An 5 Patienten der vorliegenden Studie ließ sich zeigen, daß jeder Patient ein individuelles Metabolitenmuster besitzt, das während der Dauer der Studie unverändert blieb.

Neben einer verminderten Resorption und einer erhöhten Exkretion könnte auch eine vermehrte Metabolisierung zu Clozapin-N-Oxid, das bei der gaschromatographischen Bestimmung nicht mit berücksichtigt wurde, für die niedrigen Plasmaspiegel z. T. verantwortlich sein. Unter den Patienten, bei denen das Metabolitenmuster bestimmt wurde, befand sich einer mit niedrigen Plasmaspiegeln. (Pat. 20) Bei ihm war jedoch der Anteil an Clozapin-N-Oxid nicht höher als bei den anderen Patienten.

Eine Induktion mikrosomaler Leberenzyme mit der Folge einer rascheren biliären Exkretion ist von einigen Neuroleptika bekannt. (Chlorpromazin (57), Perazin (39), Thioridazin (51)) Die Kurvenverläufe der Plasmaspiegel von Clozapin bei 6 Patienten, die bis zum 20. Tag eine intraindividuell gleichbleibende Dosis erhielten, fallen im Verlauf der Behandlung mit einer Ausnahme nicht ab, d. h. es fehlen im beobachteten Zeitraum Anzeichen für eine Enzyminduktion.

Die antipsychotische Wirksamkeit von Clozapin ließ sich auch in der vorliegenden Studie verifizieren. Eine Beziehung zwischen der Besserung des gesamten psychopathologischen Befundes (AMP-Gesamt-Score) und den gemessenen Plasmaspiegeln war nicht zu erkennen.

Dagegen besteht zu Anfang der Therapie (3. Tag) die Tendenz, daß Patienten mit höheren Plasmaspiegeln deutlicher hinsichtlich paranoid-halluzinatorischer und manischer Symptomatik gebessert sind als solche mit niedrigen Plasmaspiegeln. ($r = -0,49$; $p < 0,05$) Die Berechnung der Spearman'schen Rangkorrelation bestätigt dieses Ergebnis für das manische Syndrom. ($R_S = -0,54$; $p < 0,05$). Die für das paranoid-halluzinatorische Syndrom errechnete Rangkorrelation ist dagegen nicht statistisch signifikant.

An den weiteren Untersuchungstagen sind keine linearen Korrelationen zwischen Höhe der Plasmaspiegel und Besserung des psychopathologischen Befundes mehr nachzuweisen.

Die Prüfung des Zusammenhanges zwischen Plasmakonzentration und klinischer antipsychotischer Wirksamkeit anderer Neuroleptika erbrachte uneinheitliche Ergebnisse.

Sakalis und Mitarb. fanden bei Chlorpromazin Hinweise auf eine positive interindividuelle Korrelation zwischen Plasmakonzentration und therapeutischer Wirkung, letztere ausgedrückt als Abnahme im IMPS (Lorr-Scale) ($r = 0,32$; $p < 0,1$). (75)

Nach einer Studie von Curry sind Plasmakonzentrationen von Chlorpromazin unter $10 \mu\text{g/ml}$ wie solche über $500 \mu\text{g/ml}$ mit mangelndem klinischen Effekt verbunden. (27)

Diese Beziehung zwischen Plasmaspiegel und klinischer Wirksamkeit entspricht derjenigen, die Åsberg bei Nortriptylin gefun-

den hat. (U-förmige, sog. kurvilineare Beziehung). (11)

Wie Klein und Mitarb. in einer Studie an schizophrenen Patienten zeigen konnten, besteht eine solche Beziehung auch bei Thioridazin. (51)

Bei Clozapin zeigten Patienten im mittleren Plasmaspiegelbereich keine bessere Symptomremission. Bezüglich des manischen Syndromes bestand während des ganzen Behandlungsverlaufs eher die Tendenz, daß Patienten mit hohen Plasmaspiegeln mehr gebessert werden als solche mit mittleren und niedrigen Plasmaspiegeln.

Die Arbeitsgruppe um Nurowska konnte keine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von Chlorpromazin und seiner klinischen Wirkung nachweisen (70), während Rivera-Calimlin minimale, noch therapeutisch wirksame Plasmakonzentrationen festlegen konnte. (72)

Zwischen Plasmaspiegeln von Perazin und dessen therapeutischer Wirkung ergab sich keine Korrelation. (39)

Einige Autoren (48)(57)(66) haben versucht, Gründe zusammenzustellen, die die schlechten bzw. fehlenden Korrelationen zwischen den Plasmaspiegeln von Neuroleptika und ihrer klinischen Wirksamkeit wenigstens teilweise erklären.

1. Wesentlicher Punkt ist die Kenntnis aktiver, bzw. inaktiver Metaboliten einer Substanz. Besonders das häufig untersuchte Chlorpromazin wird vielfältig metabolisiert. Es ließ sich z. B. zeigen, daß bei Patienten, die auf Chlorpromazin nicht ansprachen, der Anteil des inaktiven Metaboliten Chlorpromazin-Sulfoxid im Blut ausgesprochen hoch war. (74)

Bei Clozapin sind, wie bereits dargestellt, die Verhältnisse in

dieser Hinsicht übersichtlicher.

2. Gewöhnlich wird nicht der freie Anteil des Pharmakon im Plasma bestimmt, sondern lediglich die Gesamtkonzentration. Nur der freie Anteil des Medikamentes steht in einer Beziehung zu der am Rezeptor vorliegenden Konzentration.

Über die interindividuellen Schwankungen des Verhältnisses von proteingebundenem zu freiem Anteil eines Pharmakon liegen für verschieden Medikamente unterschiedliche Ergebnisse vor. (4) (35)(59) Somit bestehen unterschiedliche Meinungen darüber, ob die Bestimmung der Gesamtkonzentration hinreichend genau ist.

3. Das untersuchte Medikament muß eine reversible Bindung mit dem Rezeptor eingehen. Es ist bekannt, daß dies für die auch antipsychotisch wirksame Substanz Reserpin nicht gilt. Für Neuroleptika im engeren Sinn wird die Reversibilität der Bindung an den Rezeptor angenommen. (26)

4. Das Medikament darf zu keiner raschen Toleranzentwicklung bezüglich des antipsychotischen Effektes führen. Plasmaspiegel und Wirksamkeit können dann nicht korrelieren. Z. B. senkt Haloperidol, ein klassisches Neuroleptikum, im Tierversuch nach mehr tägiger Verabreichung den striären Dopamingehalt weniger ausgeprägt als zu Beginn. (12) Ebenso wird bei Clozapin wegen des raschen Abklingens des sedierenden Effektes und der orthostatischen Dysregulation auf eine Toleranzentwicklung bei diesen Nebenwirkungen geschlossen. Ob die Toleranzentwicklung auch die antipsychotische Wirksamkeit betrifft, ist nicht restlos geklärt.

5. Neuroleptika sind als trizyklische Pharmaka gut lipoidlöslich. Bis es zu einem Äquilibrium zwischen zentralem Komparti-

ment (Blut) und dem Gehirngewebe kommt, vergehen ca. 3 Wochen, wenn man etwa die gleichen Zahlen zugrunde legt wie sie Sjöqvist für Nortriptylin angibt. (82)

Aufgrund autoradiographischer Messungen der Verteilung von Thioridazin im Gehirn von Versuchstieren ist bekannt, daß es auch nach längerer Verabreichung zu keiner diffusen Anreicherung dieses Neuroleptikums im Gehirn kommt; Thioridazin wird vielmehr in bestimmten Arealen, z. B. Hippocampus (Ammonshorn) in weitaus höheren Konzentrationen vorgefunden als in anderen zentralnervösen Strukturen. (32) Es ist zu bedenken, daß der Ort der höchsten Konzentration nicht unbedingt mit dem Wirkort übereinstimmen muß. Der Plasmaspiegel eines Neuroleptikums kann folglich nur ein ungenaues Bild von den Konzentrationen liefern, wie sie am Rezeptor vorliegen.

6. Den Schwierigkeiten auf der biologischen Seite steht die Schwierigkeit der Quantifizierung der medikamentösen Wirkung gegenüber. In der vorliegenden Studie wurde der psychopathologische Befund mit Hilfe des AMP-Systems festgehalten. Es handelt sich hierbei um eine Fremdbeurteilung der Patienten durch abwägende Schätzung beobachteter Symptome, somit um eine semi-quantitative Methode. Es werden 2 verschiedene Informationsebenen benutzt, die Ebene der Fremdbeobachtung durch den bewertenden Psychiater und die Ebene der Selbstbeobachtung des Patienten, die vom Rater (= bewertender Psychiater) auf ihre Richtigkeit hin beurteilt werden soll. Fehlermöglichkeiten liegen dabei in der unterschiedlichen Erfassung von Symptomen (Items) und der verschieden ausgeprägten Gewichtung (Skalierung) durch verschiedene Untersucher. (14) Durch systematisches Ratertraining kön-

nen diese Fehlermöglichkeiten stark verringert werden. Was vermieden werden muß, ist eine bei der Durchführung des Interviews bereits implizit gestellte Diagnose. Das Wahrnehmungsvermögen des Beurteilers kann damit von vornherein in falsche Bahnen gelenkt werden. (24)

7. Es kann zu Veränderungen des Krankheitsverlaufes kommen, die nicht durch das verabreichte Medikament bewirkt sind, aber zu Unrecht als Wirkung des Medikamentes angesehen werden. (43)

a) Es können Spontanremissionen auftreten; eine solche Besserung läßt sich von der therapeutischen Wirkung des Medikamentes nicht abgrenzen.

b) Es besteht immer eine soziogene und psychoreaktive Beeinflussung des Krankheitsverlaufes. So ist z. B. zu diskutieren, ob die bei einigen Patienten vorübergehend auftretende Verschlechterung des depressiven Syndroms eine psychische Reaktion auf die unter der Therapie auftretende Krankheitseinsicht bzw. Zunahme des Krankheitsgefühls ist, oder ob es sich um einen direkten pharmakologischen Effekt handelt. Ein solcher Effekt wird als Ursache der unter längerer Neuroleptikatherapie auftretenden depressiven Verstimmungen angesehen. (42)

c) Im Begriff Krankheitsverlauf ist bereits ein weiterer entscheidenden Faktor enthalten: die Zeit. Zeit und Medikamentenwirkung sind beim Aufbau der vorliegenden Studie durch statistische Methoden nicht voneinander zu trennen. Studien, bei denen zu einem definierten Zeitpunkt die Medikamentenwirkung gestoppt wird, um aus einem eventuellen Wiederauftreten der Symptome auf die Wirksamkeit des Medikamentes zu schließen, sind aus ethischen Gründen nicht durchführbar.

8. Bei der Überprüfung des Zusammenhanges von Plasmaspiegel und Wirksamkeit eines Medikaments muß die zur Bestimmung der Plasmaspiegel angewandte chemisch-analytische Methode spezifisch und genau sein. Gaschromatographische Bestimmungsmethoden sind für den in der vorliegenden Studie in Frage kommenden Mengenbereich von Nano- bis Mikrogramm hinreichend genau. Ein in den Laboratorien der SANDOZ-AG bei einigen Patienten durchgeführter Vergleich zwischen gaschromatographischer und radioimmunologischer Bestimmung der Clozapinkonzentrationen ergibt annähernd gleiche Werte, wenn man die bei der Gaschromatographie normalerweise nicht mitbestimmten Mengen Clozapin-N-Oxid berücksichtigt.

Eine Korrelation zwischen der Höhe der Plasmaspiegel eines Neuroleptikums und dessen antipsychotischer Wirksamkeit ist in der vorliegenden, wie in den anderen aufgeführten Arbeiten, kaum bzw. nicht nachzuweisen. Aufgrund der diskutierten Faktoren ist eine solche Beziehung eigentlich auch nicht zu erwarten.

Dagegen scheinen Nebenwirkungen der Neuroleptika in einem eher meßbaren Zusammenhang mit der Höhe des Plasmaspiegels zu stehen. Sakalis fand bei Chlorpromazin eine intraindividuelle positive Korrelation zwischen Plasmakonzentration und einigen vegetativen Effekten. (Veränderung der Pupillenweite, des Blutdrucks, der Pulsfrequenz, Speichel- bzw. Schweißsekretion.) (75) In einer anderen Chlorpromazinstudie traten extrapyramidale Nebenwirkungen besonders bei hohen Plasmaspiegeln auf. (72) Bei Fluphenazin-Decanoat war das Auftreten extrapyramidaler Nebenwirkungen dem Vorkommen oxydierter Fluphenazin-Metaboliten sowie erhöhten

Fluphenazin-Spiegeln korreliert. (84) Bei Perazin war die Plasmakonzentration von Patienten, die am 2. Behandlungstag ein dyskinetisches Syndrom entwickelten, signifikant gegenüber einer Gruppe gleichaltriger Patienten ohne neurologische Symptomatik erhöht. (39) Die Autoren stellen allerdings einen direkten Kausalzusammenhang in Frage. Schließlich fanden sich bei Perazin auch komplexe Beziehungen zwischen Plasmakonzentration und EEG-Veränderungen. Auffällig ist hierbei die Geschlechtsspezifität der Ergebnisse. (44)

In der Studie über Clozapin ließ sich keine Beziehung zwischen sedierendem Effekt und der Höhe der Plasmaspiegel aufzeigen. Aufgrund des raschen Abklingens der sedierenden Wirkung wird auf Toleranzentwicklung geschlossen.

Zur Erfassung der von Clozapin bekannten Beeinflussung des Kreislaufs erscheinen 3 Parameter geeignet:

- a) die vom Patienten subjektiv empfundene Störung (AMP)
- b) das Verhalten des Ruheblutdrucks zu einem bestimmten Zeitpunkt
- c) die Erfassung der orthostatischen Regulation im SCHELLONG'schen Stehversuch.

Die beiden ersten Parameter sind nur sehr bedingt verwertbar. Punkt a) gibt die subjektive Belästigung wieder. Möglicherweise beeinflusst sie das Verhalten des Patienten derart, daß er die Störung gar nicht ausdrücklich wahrnimmt (indem er z. B. die ersten Tage im Bett bleibt). Punkt b) ist zur Erfassung der Regulation ungeeignet. Es kann eine Regulationsstörung vorliegen und trotzdem der Ruheblutdruck völlig normal sein. (76) Es läßt sich also erklären, warum keine Beziehung zwischen der Höhe der Plasmaspiegel und den Parametern a) und b) zu finden war.

Im SCHELLONG'schen Stehversuch, der allerdings nur an einer kleinen Anzahl Patienten durchgeführt wurde, ließ sich das Ausmaß der orthostatischen Dysregulation objektivieren. Es fand sich am 6. und 10. Behandlungstag eine gut signifikante lineare Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von Clozapin und dem Schweregrad der orthostatischen Dysregulation. Vor dem 6. und nach dem 10. Tag ist diese Beziehung nicht nachzuweisen. Zu Beginn reagierten alle Patienten mit einer Ausnahme unabhängig von der Höhe des Plasmaspiegels mit einer Regulationsstörung des Kreislaufs. Am 20. Tag sind bei den meisten Patienten wieder normale Kreislaufverhältnisse vorzufinden. Daraus wird auf die Entwicklung einer Toleranz geschlossen. In dem Zeitraum, bis schließlich bei allen Patienten Toleranz auftritt, ist der Schweregrad der Dysregulation eine Funktion der Höhe des Plasmaspiegels.

Nach der Beschreibung der Regulationsstörungen des Kreislaufs durch Schellong und Lüderitz (76) läßt sich die durch Clozapin hervorgerufene Störung am ehesten in die Gruppe der hypodynamen Regulationsstörungen einordnen; der diastolische Blutdruck fällt allerdings im Stehen weitaus weniger ab als von den beiden Autoren bei der Reinform der hypodynamen Störung beschrieben. Jedoch wird betont, daß das Syndrom in reiner Form selten vorkommt. Einer neueren Einteilung zufolge ist diese Störung als hypodiastolisch zu bezeichnen. (Delius 1960)(30) Nach den wenigen hämodynamischen Untersuchungen, die bei solchen Störungen vorliegen, ist die hypodiastolische Regulationsstörung von einem verminderten Schlagvolumen begleitet. Die normalerweise nach dem Aufstehen aus der Horizontallage eintretende sympathische Gegenregulation ist in diesem Fall mangelhaft, es resultiert keine

periphere Vasokonstriktion, d. h. der diastolische Blutdruck fällt infolge des verminderten peripheren Widerstandes ab. Durch kompensatorische Tachykardie wird die enddiastolische Füllung der Ventrikel und damit das Schlagvolumen verkleinert. Zusätzlich komplizierend wirkt die durch Clozapin hervorgerufene Tonusminderung der Muskulatur. (7) Der venöse Rückstrom zum Herzen wird vermindert, was ebenfalls zu einem verringerten Schlagvolumen führt. Versacken des Blutes nach caudal führt gewöhnlich zur hyperdiastolischen Form der Regulationsstörung

Schellong und Lüderitz weisen darauf hin, daß die hypodyname Störung (= hypodiastolische) bei Zwischenhirnerkrankungen zu beobachten war. Es bleibt unklar, ob der Einfluß von Clozapin auf das Kreislaufverhalten auf eine Hemmung zentraler noradrenerger bzw. dopaminerger Neurone oder aber auf der peripheren -sympathikolytischen Wirkung beruht und inwieweit die den Muskeltonus senkende Wirkung eine Rolle spielt.

Zwischen Pulsfrequenz und Plasmaspiegel ließen sich keine linearen Zusammenhänge nachweisen. Modestin konnte nach einmaliger Applikation von Clozapin ebenfalls keine Korrelation zwischen Plasmakonzentration und Frequenzzunahme finden. (66)

Schwierig interpretierbar sind die Zusammenhänge zwischen Herzfrequenz und psychopathologischem Befund. Am 20. Tag korrelieren Puls und Besserung des paranoid-halluzinatorischen Syndromes.

($r = -0,74$; $p < 0,001$) Für das manische Syndrom liegen die Verhältnisse ähnlich, allerdings nicht so deutlich. ($r = -0,57$; $p < 0,01$) Am 30. Tag besteht eine ähnliche Tendenz, deutlich signifikant allerdings nur für das manische Syndrom. ($r = -0,83$; $p < 0,01$) Clozapin bewirkt eine Tachykardie. (17)(37) In der

vorliegenden Studie ließ sich dies aus methodischen Gründen nur indirekt verifizieren, indem ab dem 3. Tag Pulsmittelwerte um 100/Min. gemessen wurden. Es läßt sich die Arbeitshypothese formulieren, Pulsfrequenzsteigerung könne als Zeichen des "Ansprechens" auf Clozapin gelten. Es wäre zu prüfen, ob es sich hierbei um eine zufällige Koinzidenz zweier Wirkungen von Clozapin handelt, oder ob die Wirkung von Clozapin am vegetativen System ein Maß seiner antipsychotischen Wirkung darstellt.

In der vorliegenden Studie fanden sich bei 19 % der Patienten Temperaturerhöhungen über 37,5 °C axillar, gehäuft um den 10. bis 20. Tag. Die übrigen Patienten zeigten keine Erhöhung, oder sie sanken sogar leicht mit der Temperatur ab. In der Literatur finden sich beide Effekte belegt. Im Tierversuch verursacht Clozapin sowohl nach einmaliger Dosis wie auch nach chronischer Verabreichung - dann allerdings weniger ausgeprägt - einen Temperaturabfall. (2)(61)

Einmalige orale Dosis führt bei Patienten zu einer Temperaturerniedrigung, die 2 bis 4 Stunden nach Applikation auftritt und nach 6 Stunden nicht mehr nachweisbar ist. (2) Insofern verhält sich Clozapin wie die übrigen Neuroleptika.

Blum und Mauruschat wiesen als erste ausdrücklich auf Temperaturerhöhungen unter Clozapintherapie hin. (18) Sie untersuchten mehrere Patientenkollektive und fanden bei 23,7 bis 50 % aller Patienten Temperaturerhöhungen über 38 °C rektal, mit einer Häufung um den 10. bis 15. Tag. Sie erklärten dieses Phänomen mit der starken anticholinergen Wirkung von Clozapin und dem bei Neuroleptikatherapie allgemein nach etwa 14 Tagen beobachteten Umschwung von trophotroper zu ergotroper Stoffwechsel-

lage. (79) Aus zahlreichen z. T. widersprüchlichen Versuchen zur Temperaturregulation schließen sie, daß andrenerge, dopaminerge und serotonerge zusätzlich zu den cholinergen Neuronen am Regelkreis mit den Hauptlokalisationen vorderer und hinterer Hypothalamus beteiligt sind. Die Höhe des Plasmaspiegels, der nach unserer Studie am 10. Tag mit der Temperatur mäßig gut korreliert, ist ein Faktor innerhalb dieses Beziehungsgeflechtes.

Es wird über die Aktivitätsminderung des Enzyms Dopamin-Beta-Hydroxylase im Serum unter Clozapinbehandlung berichtet. (1) Diese Ergebnisse ließen sich nur für den 15. Behandlungstag bestätigen. An den anderen Untersuchungstagen waren keine signifikanten Unterschiede zum Ausgangswert festzustellen. Als Erklärung bietet sich an, daß bei der an sich schon kleinen Anzahl Patienten, bei denen die DBH bestimmt wurde, bei zusätzlichem Fehlen von Werten die statistische Methodik versagt. Zusammenhänge zwischen Serum-DBH und Plasmaspiegeln von Clozapin ließen sich nicht erkennen, ebenso wenig wie zwischen Serum-DBH und Kollapsneigung (AMP), Puls, Blutdruck und Temperatur. Es bestehen Korrelationen zwischen Serum-DBH und psychopathologischem Befund: Am 15. Tag besteht die Tendenz, daß Patienten mit einer niedrigen DBH stärker gebessert sind als solche mit einer hohen Enzymaktivität. Ähnliche Verhältnisse bestehen am 20. Tag (n.s.) und am 30. Tag (signifikant). Diese Beziehungen bestehen nur zwischen DBH und Gesamt-Score bzw. manischem Syndrom-Score. Zur Besserung des paranoid-halluzinatorischen Syndromes besteht keine Beziehung. Es fällt die Analogie zur Korrelation zwischen Puls und psychopathologischem Befund auf.

Die Aufklärung der Zusammenhänge zwischen Plasmaspiegel und Wirksamkeit eines Neuroleptikums ist nur durch Forschung am psychisch Kranken möglich. Es ist bekannt, daß Patienten mit Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis durch Umweltein- drücke besonders stark beeinflußt werden. Schon eine Unter- suchung oder eine Blutabnahme stellt eine Überschreitung der an sich schon gestörten Ich-Umwelt-Schranke dar, auf die der Patient oft mit Angst und Aggression reagiert. (78)

Auf der anderen Seite erfordert eine exakte Methodik möglichst vollständige Daten. Der Untersucher befindet sich damit nicht selten im Interessenkonflikt zwischen ärztlicher Aufgabe und wissenschaftlicher Forschung.

Beim derzeitigen Stand dieser Forschung sind Korrelations- prüfungen wie die vorliegende notwendigerweise nicht im ge- wünschten Maß aufschlußreich. Es ist zu hoffen, daß auch durch andere methodische Zugangswege weitere Kenntnisse über die Wechselwirkung der Pharmakonzentrationen in den einzelnen Kompartimenten, den Wirkort und -mechanismus der Neuroleptika gewonnen werden.

An 32 Patienten, die wegen eines akuten paranoid-halluzinatorischen Krankheitsbildes in stationäre klinische Betreuung kamen, wurden die Zusammenhänge zwischen Plasmaspiegeln und Wirkungen des Neuroleptikums Clozapin (Leponex^R) erforscht.

1. Es wurde eine signifikante lineare Korrelation zwischen den verabreichten Dosen und der Höhe der Plasmaspiegel gefunden.
2. Der psychopathologische Befund der Patienten besserte sich signifikant innerhalb des 30-tägigen Beobachtungszeitraumes.
3. Eine schwache Korrelation zwischen der Höhe der Plasmaspiegel und einer Besserung der paranoid-halluzinatorischen bzw. manischen Symptomatik bestand am 3. Behandlungstag. Nach diesem Zeitraum waren keine linearen Zusammenhänge mehr nachweisbar.
4. Orthostatische Dysregulation und Plasmaspiegel korrelieren am 6. und 10. Untersuchungstag signifikant.
5. Es fanden sich keine Zusammenhänge zwischen Blutdruck, Puls, Aktivität der Serum-Dopamin-Beta-Hydroxylase und Plasmaspiegeln.
6. Für die Clozapin-Nebenwirkungen Sedation und orthostatische Dysregulation wurde die Entwicklung einer Toleranz festgestellt.
7. Unter der Therapie kam es bei 6 Patienten zu einer Erhöhung der Körpertemperatur. Temperatur und Plasmaspiegel korrelieren am 20. Tag.
8. In der 2. Hälfte des Beobachtungszeitraumes wurden lineare Zusammenhänge zwischen Puls bzw. Serum-DBH und der Besserung des psychopathologischen Befundes festgestellt.

1. ACKENHEIL, M., H. BECKMANN, W. GREIL, G. HOFFMANN,
E. MARKIANOS, J. RAESE:
Antipsychotic efficacy of clozapine in correlation to
changes in catecholamine metabolism in man. In:
FORREST, I. S., C. J. CARR, E. USDIN (Eds.):
The phenothiazines and structurally related drugs.
Raven Press, New York, 1974, pp 647-657
2. ACKENHEIL, M., H. HIPPIUS:
Clozapine. In:
USDIN, E., I. FORREST (Eds.):
Psychotherapeutic drugs.
Marcel Dekker, New York, 1977, pp 923-956
3. ACKENHEIL, M., B. v.STRAHLENDORFF, J. ZIMMERMANN:
Akute und chronische Wirkung von Carpipramin, Clozapin,
Haloperidol und Sulpirid auf den Stoffwechsel biogener
Amine im Rattengehirn.
Arzneim.-Forsch. (Drug res.) 26, 11-13 (1976)
4. ALEXANDERSON, B., O. BORGA:
Interindividual differences in plasma-protein binding
of nortriptyline in man - a twin study.
Europ. J. Clin. Pharmacol. 4, 196-200 (1972)
5. ANDEN, N. E., G. STOCK:
Effect of clozapine on the turnover of dopamine in the
corpus striatum and in the limbic system.
J. Pharm. Pharmacol. 25, 346-348 (1973)

6. ANGST, J., R. BATTEGAY, D. BENTE, P. BERNER, W. BROEREN,
F. CORNU, P. DICK, M.-P. ENGELMEIER, H. HEIMANN, K. HEIN-
RICH, H. HELMCHEN, H. HIPPIUS, W. PÖLDINGER, P. SCHMIDLIN,
W. SCHMITT, P. WEIS:
Das Dokumentationssystem der Arbeitsgemeinschaft für
Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP).
Arzneim.-Forsch. (Drug res.) 19, 399-405 (1969)

7. ANGST, J., D. BENTE , P. BERNER, H. HEIMANN, H. HELMCHEN,
H. HIPPIUS:
Das klinische Wirkungsbild von Clozapin. (Untersuchung
mit dem AMP-System).
Pharmakopsychiat. 4, 201-211 (1971)

8. ANGST, J., U. JÄNICKE, A. PUDRUTT, CH. SCHARFETTER:
Ergebnisse eines Doppelblindversuches von HF 1854
(8-Chlor-11-(4-Methyl-1-Piperazinyl)-5 H-dibenzo-[b,e][1,4]-
diazepin) im Vergleich zu Lävomepromazin.
Pharmakopsychiat. 4, 192-200 (1971)

9. ARNOLD, O. H., J. COLLARD, P. DENIKER, D. GINESTET, H.
HIPPIUS, T. M. ITIL, F. LABHARDT, A. A. LEEDS, R. MON-
TANINI, G. MOROZOV, P. SIMON, A. VILLENEUVE:
Definition and classification of neuroleptics. In:
BOBON, D. P., P. A. J. JANSSEN, J. BOBON (Eds.):
The Neuroleptics. Proceedings of the Interdisciplinary
Week on Neuroleptics. Liège, May 1969
Modern Problems of Pharmacopsychiatry Vol. 5
Karger, Basel 1970, pp 141-147

10. ÅSBERG, M.:
Treatment of depression with tricyclic drugs -
pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects.
Pharmacopsych. 9, 18-26 (1976)

11. ÖSBERG, M., B. CRÖNHOLM, F. SJÖQVIST, D. TUCK:
Relationship between plasma level and therapeutic effect
of nortriptyline.
Brit. Med. J. 3, 331-334 (1971)

12. ASPER, H., M. BAGGIOLINI, H. R. BÜRKI, H. LAUENER, W. RUCH,
G. STILLE:
Tolerance phenomena with neuroleptics. Catalepsy, apo-
morphine stereotypies and striatal dopamine metabolism
in the rat after single and repeated administration of
loxapine and haloperidol.
Europ. J. Pharmacol. 22, 287-294 (1973)

13. BAUMANN, U.:
Diagnostische Differenzierungsfähigkeit von Psychopatho-
logie-Skalen.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 219, 89-103 (1974)

14. BAUMANN, U., R. ROTHWEILER, P. SCHEIDEGGER:
Methodische Probleme bei Psychopharmakastudien, unter
besonderer Berücksichtigung des AMP-Systems.
Arzneim.-Forsch. (Drug res.) 25, 270-273 (1975)

15. BENKERT, O., H. HIPPIUS:
Psychiatrische Pharmakotherapie.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1974, S. 70-103

16. BENKERT, O., H. HIPPIUS:
Psychiatrische Pharmakotherapie.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1974, S. 142-143

17. BERZEWSKY, H., H. HELMCHEN, H. HIPPIUS, H. HOFFMANN,
S. KANOWSKY:
Das klinische Wirkungsspektrum eines neuen Dibenzo-

Diazepin-Derivates W 108 / HF 1854; 8-Chlor-11-(4-methyl)-piperazino-5-dibenzo[b,e] [1,4]-diazepin.

Arzneim.-Forsch. (Drug res.) 19, 495-496 (1969)

18. BLUM, A., W. MAURUSCHAT:
Temperaturanstiege und Bluteiweißveränderungen unter der Therapie mit Neuroleptika, - unter besonderer Berücksichtigung des neuartigen Dibenzo-Diazepin-Derivates Clozapin. Pharmakopsychiat. 5, 155-169 (1972)

19. BRAITHWAITE, R. A., R. GOULDING, G. THEANO, J. BAILEY, A. COPPEN:
Plasma concentration of amitriptyline and clinical response. Lancet 1, 1297-1300 (1972)

20. BRODIE, B. B., J. R. MITCHELL:
The value of correlating biological effects of drugs with plasma concentration. In:
DAVIES, D. S., B. N. C. PRICHARD (Eds.):
Biological effects of drugs in relation to their plasma concentrations. Proc. of a Symposion held by the British Pharmacological Society at the Royal Postgraduate Medical School, London, on January 4, 1972.
Macmillan, London 1973, pp 1-12

21. BÜRKI, H. R., W. RUCH, H. ASPER, M. BAGGIOLINI, G. STILLE:
Pharmakologische und neurochemische Wirkungen von Clozapin: Neue Gesichtspunkte in der medikamentösen Behandlung der Schizophrenie.
Schweiz. med. Wschr. 103, 1716-1724 (1973)

22. BURROWS, G. D., B. DAVIES, B. A. SCOGGINS:
Plasma concentration of nortriptyline and clinical response in depressive illness.
Lancet II, 619-623 (1972)

23. CLAUSS, G., H. EBNER:
Grundlagen der Statistik.
Harri Deutsch, Zürich, Frankfurt a. M., 2. Aufl. 1975
24. CRANACH, M. v., H. G. FRENZ:
Systematische Beobachtung. In:
GRAUMANN, C. F. (Hrsg.):
Sozialpsychologie.
Handbuch der Psychologie, Bd. 7, 1. Halbband
Hogrefe, Göttingen 1969, S. 269-331
25. CURRY, S. H., J. H. L. MARSHALL:
Plasma levels of chlorpromazine and some of its relatively non-polar metabolites in psychiatric patients.
Life Sci. 7, 9-17 (1968)
26. CURRY, S. H., J. H. L. MARSHALL, J. M. DAVIES, D. S. JANOWSKY:
Factors affecting chlorpromazine plasma levels in psychiatric patients.
Arch. Gen. Psychiat. 22, 209-215 (1970)
27. CURRY, S. H., J. H. L. MARSHALL, J. M. DAVIS, D. S. JANOWSKY:
Chlorpromazine plasma levels and effects.
Arch. Gen. Psychiat. 22, 289-296 (1970)
28. DEGKWITZ, R., H. HELMCHEN, G. KOCKOTT, W. MOMBOUR (Hrsg.):
Diagnosenschlüssel und Glossar psychiatrischer Krankheiten. Deutsche Ausgabe der internationalen Klassifikation der WHO: ICD, 8. Revision, und des internationalen Glossars.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 4. korr. u. erw. Aufl. 1975

29. DELAY, J., P. DENIKER, J. M. HARL:
Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une
phénothiazine d'action centrale élective (4560 R. P.).
Ann. méd.-psychol. 110/2, 112-131 (1952)
30. DELIUS, L.:
Hypotone Zustände und ihre Therapie.
Therapiewoche 10, 390-400 (1959/60)
31. DENGLER, H. J.:
Blutspiegel, Applikationsart und Wirkung.
Arzneim.-Forsch. 22, 297-301 (1972)
32. ECKERT, H., A. HOPF:
Die regionale Verteilung von radioaktivem Thioridazin
im Gehirn.
Triangel (SANDOZ-AG) 10/3, 113-118 (1972)
33. GANONG, W. F.:
Medizinische Physiologie.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1971, S. 542-543
34. GAUCH, R., W. MICHAELIS:
The metabolism of 8-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)
5H-dibenzo-[b,e][1,4]diazepine (Clozapine) in mice,
dogs, and human subjects.
Farmaco, Ed. prat. 26, 667-681 (1971)
35. GLASSMAN, A. H., M. J. HURWIC, J. M. PEREL:
Plasmabinding of imipramine and clinical outcome.
Amer. J. Psychiat. 130, 1367-1369 (1973)
36. GRIFFITH, R. W., K. SAAMELI:
Clozapine and agranulocytosis. (Letter to the editor)
Lancet II, 657 (1975)

37. GROSS, H., E. LANGNER:
Das Neuroleptikum 100-129/HF 1854 (Clozapin) in der
Psychiatrie.
Int. Pharmapsychiat. 4, 220-230 (1970)
38. HAASE, H.-J.:
Das therapeutische Achsensyndrom neuroleptischer Medi-
kamente und seine Beziehung zu extrapyramidalen
Symptomatik.
Fortschr. Neurol. Psychiat. 29, 245-268 (1961)
39. HADASS, H., H. HIPPIUS, W. MAURUSCHAT, B. MÜLLER-
ÖRLINGHAUSEN, L. ROSENBERG:
Multidimensionale pharmakopsychiatrische Untersuchungen
mit dem Neuroleptikum Perazin.
3. Mitteilung: Perazin-Konzentration im Blut und
klinisches Wirkungsbild.
Pharmakopsychiat. 7, 17-30 (1974)
40. HAMMON, J., J. PARAIRE, J. VELLUZ:
Remarques sur l'action du 4560 R. P. sur l'agitation
maniaque.
Ann. méd.-psychol. 110/1, 331-335 (1952)
41. HAYDU, G. G., A. DHRYMOTIS, G. P. QUINN:
Plasma imipramine level in syndromes of depression.
Amer. J. Psychiat. 119, 574-575 (1962)
42. HELMCHEN, H., H. HIPPIUS:
Pharmakogene Depression. In:
HIPPIUS, H., H. SELBACH (Hrsg.):
Das depressive Syndrom. Internationales Symposium,
Berlin 16. und 17. Feb. 1968.
Urban&Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1969, S. 443-448

43. HELMCHEN, H., H. HIPPIUS, S. KANOWSKY, W. MAURUSCHAT,
L. ROSENBERG:
Multidimensionale pharmakopsychiatrische Untersuchungen
mit dem Neuroleptikum Perazin.
7. Mitteilung: Methodologische Ergebnisse.
Pharmakopsychiat. 7, 58-64 (1974)
44. HELMCHEN, H., S. KANOWSKY, L. ROSENBERG:
Multidimensionale pharmakopsychiatrische Untersuchungen
mit dem Neuroleptikum Perazin.
4. Mitteilung: Beziehungen zwischen EEG-Veränderungen,
Perazin-Konzentration im Blut und anderen klinischen
Variablen.
Pharmakopsychiat. 7, 31-41 (1974)
45. IDÄNPÄÄN-HEIKKILÄ, J., E. ALHAVA, M. OLKINOURA, I. PALVA:
Clozapine and agranulocytosis. (Letter to the editor)
Lancet II, 611 (1975)
46. JANSSEN, P. A. J.:
Haloperidol and related butyrophenones. In:
GORDON, M. (Ed.):
Psychopharmacological agents.
Academic Press, New York-London, 1967, Vol 2, pp 199-248
47. JONGHE, F. E. R. E. R. de, H. J. van der HELM, H. F. A.
SCHALKEN, J. H. THIEL:
Therapeutic effect and plasma level of thioridazine.
Acta psychiat. Scand. 49, 535-545 (1973)
48. JOHNSON, G., S. GERSHON:
Differential response to psychotropic drugs.
Compr. Psychiat. Vol. 12, 5, 399-413 (1971)

49. KAROBATH, M. E.:
Dopamin-Rezeptor-Blockade, ein möglicher Wirkungsmechanismus antipsychotisch wirkender Pharmaka.
Pharmakopsych. 8, 151-161 (1975)
50. KELLER, H. H., G. BARTHOLINI, A. PLETSCHER:
Increase of 3-methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol in rat brain by neuroleptic drugs.
EuroJ. J. Pharmacol. 23, 183-186 (1973)
51. KLEIN, H. E., O. CHANDRA, N. MATUSSEK:
Therapeutische Wirkung und Plasmaspiegel von Thioridazin (Melleril^R) bei schizophrenen Patienten.
Pharmakopsych. 8, 122-131 (1976)
52. KRAGH-SÖRENSEN, P., CHR. EGGERT-HANSEN, P. CHR. BAASTRUP, E. F. HVIDBERG:
Relationship between antidepressant effect and plasma level of nortriptyline. Clinical studies.
Pharmakopsych. 9, 27-32 (1976)
53. KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme, Stuttgart, 6. Aufl 1974, S. 26
54. KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN:
ebenda S. 126
55. KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN:
ebenda S. 151-156
56. LABORIT, H., P. HUGENARD:
L'hibernation artificielle par moyens pharmacodynamiques et physiques.
Presse méd. 59, 1329 (1951)

57. LADER, M.:
Monitoring plasma concentrations of neuroleptics.
Pharmakopsych. 9, 170-177 (1976)

58. LAPLANCHE, R., H. ECKERT, J. ROSENTHALER, W. PACHA:
in Vorbereitung

59. LUND, L., P. K. M. LUNDE, A. RANE, O. BORGÅ, F. SJÖQVIST:
Plasma protein binding, plasma concentrations and effects
of diphenylhydantoin in man.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 179, 723-728 (1971)

60. MAIO, D. de:
Preliminary clinical evaluation of a new neuroleptic
agent: HF-1854. In:
CERLETTI, A., J. BOVE (Eds.):
The present status of psychotropic drugs. Pharmacological
and clinical aspects. Proceeding of the VI. International
Congress of the Collegium Internationale Neuropsychophar-
macologicum; Tarragona, Spain, 24th-27th April, 1968.
Excerpta Med. Found., Amsterdam, 1969, pp 485-488

61. MAJ, J., H. SOWINSKA, L. BARAN, W. PALIDER:
The central action of clozapine.
Pol. J. Pharmacol. 26, 425-435 (1974)

62. MARKIANOS, E., I. NYSTRÖM:
Studie über die Dopamin- β -Hydroxylase im Serum.
Arzneim.-Forsch. (Drug res.) 24, 1021-1023 (1974)

63. MARSHALL, E. K.:
Experimental basis of chemotherapy in the treatment
of bacterial infections.
Bull. N. Y. Acad. Med. 16, 722-731 (1940)

64. MATUSSEK, N.:
Theoretische Grundlagen der Therapie mit Neuroleptika und Antidepressiva.
Med. Welt 27, 508-511 (1976)
65. MATUSSEK, N., W. GREIL:
Biochemische Wirkungsmechanismen und Pharmakokinetik von Psychopharmaka.
Arzneim.-Forsch. (Drug res.) 25, 1178-1184 (1975)
66. MODESTIN, J., A. PETRIN:
Beziehung zwischen Plasmakonzentration und klinischer Wirkung von Neuroleptika und Antidepressiva.
Int. J. Clin. Pharmacol. 13, 11-21 (1976)
67. MOMBOUR, W.:
Syndrome bei psychiatrischen Erkrankungen.
Eine vergleichende Untersuchung mit Hilfe von zwei Schätzskalen für den psychopathologischen Befund.
(IMPS und AMP-Skala)
Arch. Psychiat. Nervenkr. 219, 331-350 (1974)
68. MOMBOUR, W., G. GAMMEL, D. v. ZERSSEN, H. HEYSE:
Die Objektivierung psychiatrischer Syndrome durch multifaktorielle Analyse des psychopathologischen Befundes.
Nervenarzt 44, 352-358 (1973)
69. NAGASHIMA, R., R. A. O'REILLY, G. LEVY:
Kinetics of pharmacologic effects in man: The anti-coagulant action of warfarin.
Clin. Pharm. Ther. 10, 22-35 (1969)

70. NUROWSKA, K., W. SZAJBEL, E. WASKIEWICZ, L. WELBEL:
The levels of free and bound chlorpromazine fractions
in the blood and urine during chlorpromazine treatment.
Excerpta Med. Amsterdam, Section 32, 25, 120 (1972)
71. REDFORS, A.:
Plasma digoxin concentration - its relation to digoxin
dosage and clinical effects in patients with atrial
fibrillation.
Brit. Heart J. 34, 383-391 (1972)
72. RIVERA-CALIMLIN, L., L. CASTANEDA, L. LASAGNA:
Effects of mode of management on plasma chlorpromazine
in psychiatric patients.
Clin. Pharm. Ther. 14, 978-986 (1973)
73. ROLINSON, G. N.:
Plasma concentrations of penicillin in relation to
the antibacterial effect. In:
DAVIES, D. S., B. N. C. PRICHARD (Eds.):
Biological effects of drugs in relation to their plasma
concentrations.
Macmillan, London 1973, pp 183-189
74. SAKALIS, G., T. L. CHAN, S. GERSHON, S. PARK:
The possible role of metabolites in therapeutic response
to chlorpromazine treatment.
Psychopharmacologia (Berl.) 32, 279-284 (1973)
75. SAKALIS, G., S. H. CURRY, G. P. MOULD, M. H. LADER:
Physiologic and clinical effects of chlorpromazine
and their relationship to plasma level.
Clin. Pharm. Ther. 13, 931-946 (1972)

76. SCHELLONG, F., B. LÜDERITZ:
Regulationsprüfung des Kreislaufs.
Steinkopf, Darmstadt 1954, 2. Aufl.
77. SCHOU, M., P. C. BAASTRUP, P. GROF, P. WEIS, J. ANGST:
Pharmacological and clinical problems of lithium
prophylaxis.
Brit. J. Psychiat. 116, 615-619 (1970)
78. SCHULTE, W., R. TÖLLE:
Psychiatrie.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2. Aufl. 1973,
S. 182-186
79. SELBACH, H.:
Prinzipien der vegetativen Regulation als Vergleichsbasis
für medikamentös bedingte Verhaltensänderungen an Tier
und Mensch. In:
BRADLEY, P. B., F. FLÜGEL, P. HOCH (Eds.):
Neuro-Psychopharmacology.
Vol. 3. Proc. of the 3rd meeting of CINP, München 1962.
Elsevier Publ. Comp., Amsterdam 1964, pp 30-41
80. SHANNON, J. A.:
The study of antimalarials and antimalarial activity
in the human malaras.
Harvey Lect. Ser. 41, 43-89 (1946)
81. SIEGENTHALER, W., U. VERAGUT, C. WERNING:
Blutdruck. In:
SIEGENTHALER, W. (Hrsg.):
Klinische Pathophysiologie.
Georg Thieme, Stuttgart, 2. Aufl. 1973, S. 572-592

82. SJÖQVIST, F., L. BERTILSSON:
Plasma concentration of drugs and pharmacological response
in man. In:
DAVIES, D. S., B. N. C. PRICHARD (Eds.):
Biological effects of drugs in relation to their plasma
concentrations.
Macmillan, London 1973, pp 25-40
83. SMITH, TH. W.:
Determination of therapeutic and toxic serum digoxin
concentrations by radioimmunoassay.
New Engl. J. Med. 281, 1212-1216 (1969)
84. SMULEVITCH, A. B., E. I. MINSKER, N. A. MAZAYEVA, R. P.
VOLKOVA, S. K. LUKIANA:
The problem of clinical activity of long-acting neuro-
leptics.
Compr. Psychiat. 14, 227-233 (1973)
85. SNYDER, S., D. GREENBERG, I. YAMAMURA:
Antischizophrenic drugs and brain cholinergic receptors.
Arch. Gen. Psychiat. 31, 58-61 (1974)
86. SOURKES, TH. L.:
Psychopharmacology and biochemical theories of mental
disorders. In:
SIEGEL, G. J., R. W. ALBERS, R. KATZMAN, B. W.
AGRANOFF (Eds.):
Basic neurochemistry.
Little, Brown & Comp., Boston, 2nd Ed. 1976, pp 705-736
87. STILLE, G., H. HIPPIUS:
Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika.
(Anhand von pharmakologischen und klinischen Befunden
mit Clozapin.)
Pharmakopsychiat. 4, 182-191 (1971)

88. STILLE, G., H. LAUENBERGER, E. EICHENBERGER:
The pharmacology of 8-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-
5H-dibenzo-[b,e] [1,4]-diazepine. Clozapine.
Farmaco, Ed. Prat. 26, 603-625 (1971)
89. STILLE, G., A. SAYERS:
Concerning the effect of bilbocapnine on the caudate loop.
Experientia 23, 1028-1029 (1967)
90. TORREY, E. F., M. R. PETERSON:
Schizophrenia and the limbic system.
Lancet II, 942-946 (1974)
91. WEBER, E.:
Ein Rauwolfiaalkaloid in der Psychiatrie.
Schweiz. med. Wschr. 83, 968-970 (1954)
92. YATES, C. M., A. TODRICK, A. C. TAIT:
Aspects of clinical chemistry of desmethylimipramine
in man.
J. Pharm. Pharmacol. 15, 432-439 (1963)
93. ZEIDENBERG, P., J. M. PEREL, M. KANZLER, R. N. WHARTON,
S. MALITZ:
Clinical and metabolic studies with imipramine in man.
Amer. J. Psychiat. 127, 1321-1326 (1971)

Lebenslauf

1947, 25.06.	in München geboren Eltern: Johann Bräu, Maschinenschlosser Paula Bräu, geb. Mautner
1953 - 1959	Grundschule in München
1959 - 1968	Neues Realgymnasium in München, später umbenannt in Albert-Einstein-Gymnasium; Abschluß mit Abitur
1968 - 1970	Studium der Germanistik, Philosophie und Theologie. Abschluß der phil. Studien mit dem Philosophicum So-Sem. 1970 an der Universität München
1970 - 1976	Studium der Humanmedizin an der Univer- sität München Ärztliche Prüfung: 18. 06. 1976
Okt. 1976 - Nov. 1977	Medizinalassistentenzeit
seit 01.01. 1978	Assistent an der Psychiatrischen Klinik der Universität München



